

**„ Zum Einfluß angiogener Wachstumsfaktoren auf tumoröse
Gefäßerkrankungen der Plazenta “**

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach

Pathologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Dr. med. Michael Guschmann

geboren am 17.08.1961 in Berlin

Präsident: Prof. Dr. rer. nat. J. Mlynek

Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

Berlin, im Oktober 2002

„Mechanismen und Regulationsvorgänge der Morphogenese zu ergründen, formen die Basis der Interpretation pathologischer Prozesse (Becker)“.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung, Ziel der Arbeit	4
2. Biologie der Angiogenese	7
2.1 Endothelfunktion	7
2.2 Vaskulogenese	8
2.3 Angiogenese	8
3. Zottenbildung in der Plazenta	10
4. Gefäßbildung in der Plazenta	12
5. Wachstumsfaktoren	14
5.1 VEGF	15
5.1.1 Regulation der Expression von VEGF	17
5.1.2 VEGF-Rezeptoren	17
5.2 BFGF	19
5.3 Angiopoietine	21
5.3.1 Subtypen	21
5.3.2 Angiopoietin-Rezeptor	22
5.4 PDGF	24
5.4.1 PDGF-Rezeptor- β	25
6. Bedeutung von Angiogenese und Wachstumsfaktoren bei Tumoren und tumorartigen Veränderungen	25
6.1 Wachstumsfaktoren in Hamartomen	26
6.2 Wachstumsfaktoren in benignen Tumoren	28
6.3 Wachstumsfaktoren in malignen Tumoren	28
7. Hypertensive Schwangerschaftserkrankung und Wachstumsfaktoren	29
8. Hypervaskularisationen in der Plazenta	31
8.1 Chorangiose	32
8.1.1 Historischer Abriß der Nomenklatur und Histogenese der Chorangiose	33
8.1.2 Klinische Komplikationen bei der Chorangiose	35
8.1.3 Expression von Wachstumsfaktoren bei Chorangiosen	35
8.2 Chorangiom/ Chorangiomatose	49
8.2.1 Historischer Abriß der Nomenklatur	50
8.2.2 Häufigkeit von Chorangiomen	52
8.2.3 Histologische Subtypen	53
8.2.4 Immunhistologische Befunde	54
8.2.5 Pränataldiagnose	54
8.2.6 Differentialdiagnose	54
8.2.7 Klinische Komplikationen bei Chorangiomen	55
8.2.7.1 Mütterliche Komplikationen	55
8.2.7.2 Kindliche Komplikationen	55
8.2.8 Studie an 136 Chorangiomen zu klin.-pathologischen Korrelationen	56
8.2.9 Studie an 136 Chorangiomen zur Expression von Wachstumsfaktoren	66
8.2.10 Studie zum Vergleich der Expression von Wachstumsfaktoren in Chorangiomen und Chorangiomatosen	77
Gestationsalter der Mutter	83
8.2.11 Differenzierung der Wachstumsfaktorexpression bei Chorangiom - Subtypen (Kasuistik endotheliomatöses Chorangioms bei einem Hellp- Syndrom)	89
9. Apoptose	97
9.1 Apoptose in der Plazenta	99
9.2 Proliferations- und Apoptoserate in Chorangiomen	100
10. Besondere Tumorformen in der Plazenta	103

10.1 Angiomyxom der Nabelschnur	104
10.2 Inzidentelles Chorangiokarzinom	111
11. Zusammenfassung und Wertung der eigenen Ergebnisse im Kontext der Literatur.....	119

1. Einleitung, Ziel der Arbeit

Die Gesamtlänge des fetalen Gefäßsystems in der geburtsreifen menschlichen Plazenta wird mit 50 km angegeben, die Oberfläche der Zottenkapillaren beträgt $12,2 \pm 1,5 \text{ m}^2$ (Scheuner 1971).

Die Entwicklung eines regelhaften vaskulären Systems in der fetomaternalen Einheit sowie dessen uneingeschränkte Funktion erlauben einen adäquaten Gasaustausch sowie den Transport von Nährstoffen zwischen Mutter und Fetus. Sie sind somit für eine regelhafte embryonale Entwicklung und das fetale Wachstum von entscheidender Bedeutung. Eine defiziente fetomaternal Vaskulatur ist häufig mit Frühaborten, Restriktion des fetalen Wachstums und hoher perinataler Mortalität und Morbidität assoziiert (Hitschhold et.al.1993 und 1996, Jackson et.al.1995, Krebs et.al. 1996, Meegdes et.al. 1988, Teasdale 1984). Epidemiologische Studien belegten darüber hinaus Zusammenhänge zwischen Gefäßanomalien der Plazenta und der maternalen Hypertonie, dem Gestationsdiabetes und kardiovaskulären Erkrankungen (Barker et.al. 1990).

Es ist zum heutigen Zeitpunkt unklar, ob numerische Gefäßveränderungen der Plazenta als einzig als reaktive Veränderungen auf hypoxische Reize zu interpretieren sind, evtl. tumorartige Läsionen darstellen oder Störungen der Expression von Wachstumsfaktoren der beteiligten Zellkompartimenten den ursächliche Faktor bilden oder zumindest pathogenetisch mitbeteiligt sind. Bislang existieren nur wenige Untersuchungen an kleinen Fallzahlen und es ergaben sich teils sehr widersprüchliche Theorien. So wurden Anlagestörungen ebenso erwogen wie Zottenreifungsstörungen oder die Bildung eines echten Tumors (Kloos und Vogel 1974, Vogel 1996, Dunn 1959).

Die mögliche Pathogenese differierender Störungen der Gefäßbildung in der Plazenta zu ergründen war das Ziel der folgenden Untersuchungen. Die wissenschaftliche Zielsetzung begründet sich einerseits in der Frage der Histogenese aber auch der klinischen Relevanz überschießender und teils tumoröser Gefäßerkrankungen in der Plazenta. Da in weiteren Organen Gefäßveränderungen mit Überschußbildung in Zusammenhang mit einer erhöhten Expression von Wachstumsfaktoren beschrieben wurden, war eine entsprechende Kausalität auch für Veränderungen in der Plazenta denkbar. Die Plazenta, als ein rasch wachsendes Organ, diente hier zudem als ein ideales Modell, bilden sich doch binnen weniger Wochen Plazentazotten mit mesenchymalem Gewebe in denen Prozesse der Vaskulogenese und Angiogenese beobachtet werden können.

Wachstumsfaktoren spielen eine wesentliche Rolle in der Morphogenese der Gefäßentwicklung und ihre Aktivität reguliert im Zusammenspiel mit der extrazellulären Matrix deren Geschehen. Untersuchungen zur Lokalisation dieses Zusammenspiels innerhalb sich entwickelnder Organe können damit Wesentliches zum Verständnis der Organogenese beisteuern.

Die folgenden Studien umfassten teils diffuse und teils isolierte, tumoröse Hypervaskularisationen in der Plazenta. Es wurden immunhistochemische, morphologische und morphometrische Studien an unterschiedlich großen Kollektiven durchgeführt, teils wurden auch in Form kasuistischer Betrachtungen einzelne Plazenten mit ungewöhnlich ausgeprägter Hypervaskularisation untersucht und deren Ergebnisse dargelegt. Von besonderer Bedeutung waren auch die Studien entsprechender pathologischer Veränderungen an Plazenten verschiedener Trimester zur Differenzierung der Wachstumsfaktorexpression im Verlaufe der Schwangerschaft. Dies erschien nötig, da die Plazenta, wie kein anderes Organ, ihre Morphologie binnen weniger Wochen und Monate verändert und verschiedene Entwicklungsstadien durchläuft. So sollten Aussagen möglich sein hinsichtlich der Expression angiogener Wachstumsfaktoren bei Gefäßbildungsstörungen in unterschiedlichen Trimestern der Gravidität, sowohl der frühen und mittleren Fetalperiode, als auch in der reifen Plazenta.

Neben dem Expressionsmuster angiogener Wachstumsfaktoren in verschiedenen Zellkompartimenten des Plazentagewebes fanden klinische Komplikationen Beachtung. Hierzu wurden in retrospektiven Analysen große Fallzahlen an Plazenten untersucht, klinische

Gegebenheiten und Komplikationen detailliert vermerkt und statistisch ausgewertet. Diese Untersuchungen erschienen sinnvoll, einerseits um die Problematik der Gefäßanomalien an großen Fallzahlen darzustellen, die bislang nicht vorlagen, andererseits um eine Brücke zwischen einer eventuell veränderten Wachstumsfaktorexpression in der Plazenta und den damit möglicherweise verbundenen klinischen Komplikationen zu schlagen.

Zur Einführung in die komplexe Thematik der Angiogenese der Plazenta dienen die nächsten Kapitel. Hier werden jene Wachstumsfaktoren die verwendet wurden in ihrer Struktur und Funktion besprochen sowie ihr Einsatz begründet. Es werden in kurzen Abschnitten bisherige Erkenntnisse zur Expression von Wachstumsfaktoren bei ungestörter Schwangerschaft beschrieben, so sie denn existieren, die Expression in Hamartomen und Tumoren angesprochen, sowie die unterschiedlichen Gefäßerkrankungen der Plazenta in ihrer Historie und Nomenklatur erläutert.

Neben den Fragen einer möglichen Abhängigkeit des Chorangiomwachstums von angiogenen Wachstumsfaktoren beleuchtet ein weiteres Kapitel die Frage einer möglichen Störung der Zellzahl-Regulation bei Änderungen der Apoptoserate in Chorangiomen.

2. Biologie der Angiogenese

Das vaskuläre System ist das erste funktionelle Organ im sich entwickelnden Embryo und sein kontinuierliches Wachstum wesentlich für die Embryogenese (Hellström et.al. 2001).

2.1 Endothelfunktion

Das Endothel ist eine Zellschicht, die das Innere der Blutgefäße auskleidet. Aufgrund seiner Lage zwischen Blutstrom und solidem Gewebe erfüllt das Endothel eine Reihe von hochdifferenzierten Aufgaben. Diese betreffen hauptsächlich die Regulation des vaskulären Tonus und die Kontrolle der Aktivierung der glatten Muskelzellen (Waltenberger 1997). Das Endothel kontrolliert die Permeabilität und Thrombogenität der Gefäße und kann inflammatorische und immunologische Prozesse modulieren. Diese Vorgänge werden durch eine Vielzahl von Molekülen gesteuert, die vom Endothel teilweise selbst gebildet werden. Aus präklinischer und klinischer Sicht hat sich der Begriff der "Endothelfunktion" etabliert und beschreibt die Fähigkeit des Endothels, auf bestimmte pharmakologische und mechanische Stimuli eine Vasodilatation zu vermitteln. Angiogene Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren sind in entscheidender Weise an der Regulation der Endothelfunktion beteiligt (Waltenberger et.al. 1994 und 1996). Sie vermitteln die Proliferation und Migration von Endothelzellen und glatten Muskelzellen und können Monozyten chemotaktisch aktivieren. Wachstumsfaktoren modulieren die Gefäßpermeabilität und die Produktion der extrazellulären Matrix und sind in umfassender Weise an der Regulation von inflammatorischen, immunologischen, thrombolytischen und fibrinolytischen Prozessen des Endothels beteiligt. Die lokale Regulation des Gefäßtonus erfolgt über ein Zusammenspiel von Substanzen mit vasodilatatorischen und vasokonstriktorischen Eigenschaften (Busse und Fleming 1996).

2.2 Vaskulogenese

Das Blutgefäßsystem ist das erste Organ, welches im Rahmen der Embryonalentwicklung entsteht. Es ist essentiell für die weitere Organentwicklung des Embryos. Die Bildung von Blutgefäßen während der Embryonalentwicklung wird als Vaskulogenese bezeichnet und beginnt mit der Differenzierung von Angioblasten und hämatopoetischen Zellen aus dem Mesoderm (Abb. 1) (Geva und Jaffe 2000, Tallquist et.al. 1999). Angioblasten und hämatopoetische Vorläuferzellen formieren sich im weiteren zu zellulären Aggregaten, zu Blutinseln, und bilden das primäre Gefäßsystem im Embryo und der Plazenta (Plendl 2000). Hieraus differenzieren sich primitive Endothelzellen. Diese bilden durch Fusion von intraendothelialen Vakuolen Gefäßlumina (Folkman und Shing 1992). So entsteht ein vaskuläres Netzwerk, welches sich letztlich zu einem komplexen Gefäßsystem entwickelt (Pool und Coffin 1989, Risau 1997).

2.3 Angiogenese

Als zweiter Weg existiert das Modell der Gefäßbildung durch Teilung bereits vorhandener Gefäße. Die Bildung des Gefäßbaumes geschieht hier durch die Aussprossung neuer Kapillaren aus präexistenten Gefäßen. Der Vorgang wird als Angiogenese bezeichnet. Die Angiogenese ist komplex und beinhaltet die proteolytische Destruktion der extrazellulären Matrix und die fokale Degradation der kapillären Basalmembran. Endothelzellen bauen bei der Angiogenese enzymatisch ihre eigene Basalmembran ab. Durch den entstehenden Defekt kommt es zur Migration der Endothelzellen. Diese proliferieren, dringen in das umgebene Gewebe ein und bewegen sich auf einen angiogenen Reizort zu (Folkman und Shing 1992, Risau 1997). Im Rahmen der Proliferation entwickeln sich erneut Gefäßlumina mit transkapillären Gewebepfeilern (Mueller et.al. 2000, Sherer und Abulafia 2001, Klagsbrun und D'Amore 1991, Koblizek et.al. 1998, Risau 1997).

Gewebe, die hauptsächlich über die Form der Vaskulogenese Blutgefäße bilden, sind in aller Regel endodermaler Genese, Beispiele wären Lunge, Pankreas, Milz und Herz. Über den Prozeß der Angiogenese werden hingegen Gewebe ektodermaler oder mesodermaler Herkunft versorgt, wie etwa Gehirn und Niere (Beck und D'Amore 1997). Im sich entwickelnden

Embryo existieren beide Möglichkeiten der Gefäßbildung nebeneinander und zeitgleich (Risau 1997).

Die Prozesse der Gefäßbildung und Anpassung des Gefäßsystems werden physiologisch geregelt und sind Bestandteil der Ontogenese, können jedoch auch überschießend ablaufen (Ausprunk und Folkman 1977, Folkman 1995, Geva und Jaffe 2000, Risau 1997, Sherer und Abulafia 2001). Physiologisch geregelt findet sich die Angiogenese bei der zyklischen Regeneration des Endometriums. Eine unphysiologische und mitunter überschießende Angiogenese zeigt sich bei der Wundheilung, bei entzündlichen Reaktionen, bei Retinopathien und dem Tumorwachstum (Eliceiri und Cheresch 2000, Gordon et.al. 1995, Sherer und Abulafia 2001, Torry und Torry 1997).

Daneben ist die Gefäßneubildung ein adaptiver Prozeß, um die reduzierte Perfusion eines Organs oder Gewebes zu kompensieren und somit die funktionelle Vitalität ischämischer Gebiete zu verbessern (Schaper und Ito 1996).

Eine Fülle differierender Proteine, einschließlich Zelladhäsionsmoleküle, Komponenten der extrazellulären Matrix, Transkriptionsfaktoren, Wachstumsfaktoren und ihre Rezeptorstellen sind an der Differenzierung und am Wachstum von Blutgefäßen beteiligt (Breier, Sherer, Folkman und Klagsbrun).

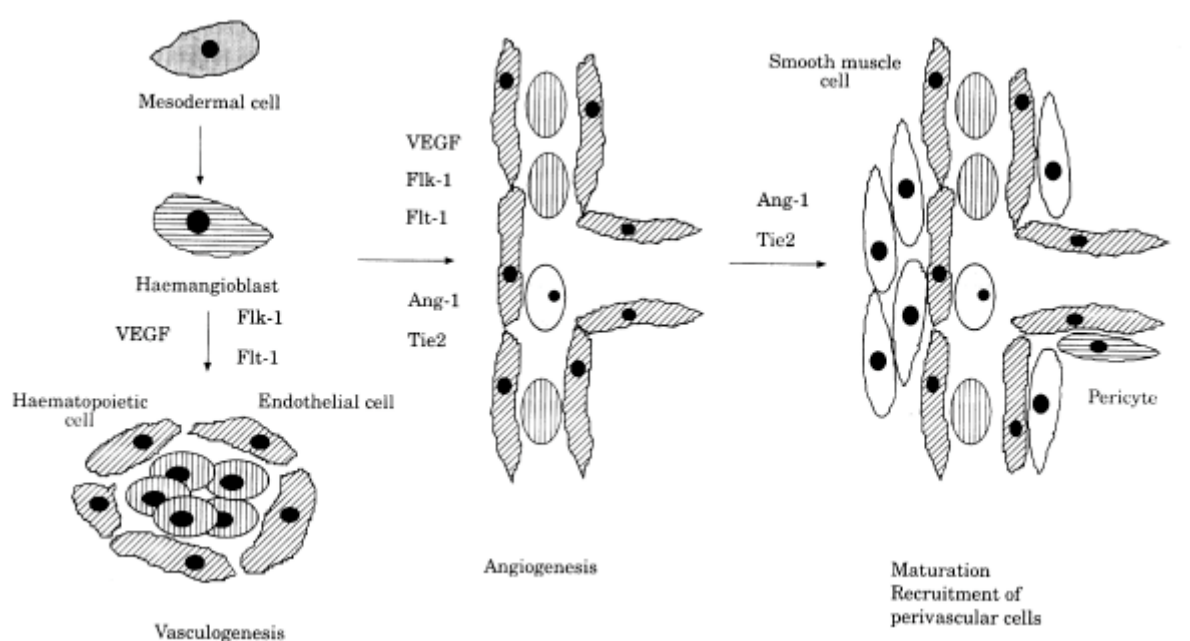


Abbildung 1:

Wege der Gefäßbildung durch Vaskulogenese und Angiogenese, unter Einfluß von

3. Zottenbildung in der Plazenta

Eine extensive Angiogenese ist unabdingbar zur Bildung vaskulärer Strukturen sowohl innerhalb der fetalen Zotten als auch in der maternalen Dezidua (Cross et.al. 1994, Findlay 1986). Die plazentare Angiogenese beginnt bereits in der frühen Embryonalperiode und schreitet in Assoziation mit der rasanten Zunahme des uterinen und umbilikalen Blutflusses voran. Dies ergibt sich aus der Notwendigkeit der Sicherstellung des metabolischen Bedarfes des wachsenden Embryo, bzw. Fetus (Rosenfeld et.al. 1974, Ferrell 1989).

Die Entwicklung der menschlichen Plazenta beginnt etwa am 4. Tag nach der Befruchtung. Die befruchtete Eizelle befindet sich bereits im Morula-Stadium und hat das Cavum uteri erreicht. Es dringt Flüssigkeit aus dem Uteruslumen in die Morula ein. Es lassen sich prinzipiell zwei Zellarten voneinander abgrenzen: eine äußere Zelllage (Trophoblast; spätere Plazenta) und eine innere Zelllage (Embryoblast; späterer Embryo) (Scheuner 1971). Man unterscheidet ein lakunäres Stadium (noch ohne Zotten), ein Zottenstadium (Primärzotten) und ein Stadium der Zottenverzweigung (Sekundär- und Tertiärzotten). Im lakunären Stadium, etwa am 5.- 6. Tag post Konzeptionem, lagert sich die Blastozyste an das Uterusepithel an. Etwa am 7. Tag beginnt ihre Implantation in die Uterusschleimhaut. Sie ist dabei stets so polarisiert, daß der den Embryoblasten tragende Pol zuerst Kontakt mit dem Endometrium bekommt. Am Implantationsort beginnt der Blastozystentrophoblast zu proliferieren und lytische Aktivität zu entfalten. Es verschmelzen die dem mütterlichen Gewebe unmittelbar anliegenden Trophoblastzellen synzytial miteinander und bilden den primären Synzytiotrophoblasten (Scheuner 1971). Etwa zwischen dem 8. und 9. Tag post Konzeptionem treten im stark verdickten Synzytium des Implantationspols Einschmelzungsherde auf, die sich zu einem kommunizierenden System von Hohlräumen (Lakunen), dem späteren intervillösen Raum, vereinigen. Zwischen den Lakunen bleibt der Trophoblast in Form von Trabekeln erhalten. Bevor es zur Eröffnung mütterlicher Gefäße kommt, reagiert das Endometrium auf die Invasion des Trophoblasten mit einer Stauung, wodurch sich die Kapillaren zu Sinusoiden aufweiten (Scheuner 1971). Erst dann erfolgt die Arrosion der Endometriumgefäße, und die Lakunen füllen sich mit Blut und Sekret aus den arrodierten Uterusdrüsen. Mit der Durchströmung der Lakunen kommt der utero-plazentare Kreislauf in Gang. Nach der histiotrophen Phase der Plazentaentwicklung hat damit die hämotrophe Phase begonnen, die bis zur Geburt anhält. Etwa am 12. Tag post Konzeptionem

ist die Implantation abgeschlossen. Die Blastozyste ist in die oberflächennahe Schicht der Substantia compacta des Endometriums eingedrungen, und das Uterusepithel hat sich über dem Implantationsort wieder geschlossen. Die zuletzt implantierten Teile des Trophoblasten holen ihren Entwicklungsrückstand nie ganz auf (Scheuner 1971). Im Zottenstadium folgt das Einsetzen einer gesteigerten Proliferation und synzytialen Verschmelzung des Zytotrophoblasten. Dabei entstehen lokalisierte Zellansammlungen, die sich fingerförmig von den Trabekeln aus in die Lakunen vorschieben. Ihr Auftreten am 13. - 14.Tag post Konzeptionem markiert den Beginn des Primärzottenstadiums. Der Trophoblast ist zu dieser Zeit an allen Kontaktstellen zum mütterlichen Blut bzw. Gewebe synzytial. An der

Grenzfläche zur Blastozystenhöhle besteht eine fast vollständige Zytotrophoblastlage. Aus ihrem Verband wandern etwa ab dem 14. Entwicklungstag Zellen in die Fruchthöhle ein und differenzieren sich dort zu primitiven Bindegewebszellen (Scheuner 1971).

Das Primärzottenstadium geht um den 15. Tag post Konzeptionem fließend in das der Bildung der Sekundärzotten über. Diese sind durch eine verstärkte Bindegewebsproliferation aus Zellen des extraembryonalen Mesoblasten gekennzeichnet. Diese Bindegewebsproliferation bedingt eine Verdünnung des Zottenepithels, so daß der unter dem Synzytium gelegene mehrschichtige Zytotrophoblast zu einer geschlossenen Lage von Zellen umgewandelt wird. Dieser auch als Langhans-Zellen bezeichnete, überwiegend einreihige, Zytotrophoblast wird durch eine Basalmembran gegen das Zottenstroma abgegrenzt. Primitive Stammzotten werden umgeben von einem breiten Saum von Synzytiotrophoblastzellen (Knoth 1968). Das Zottenstroma läßt noch keine Zeichen der Gefäßbildung erkennen (Demir et.al. 1989, Boe 1953 und 1968, Heinrich et.al. 1988, Habashi et.al. 1983, Kaufmann et.al. 1977). Sogenannte Zwischenzotten werden ebenfalls umgeben von Synzytiotrophoblastzellen, hieran schließt sich eine teils durchgehende, teil inkomplette Zone von Trophoblastzellen an. Das Zottenstroma ist grobmaschig-embryonal, mit Nachweis weniger retikulärer Fasern und Makrophagen (Demir et.al. 1989, Kaufmann et.al. 1985, Kaufmann et.al. 1988, Castelluci et.al. 1990).

Innerhalb dieses anfänglich gefäßfreien bindegewebigen Zottenkerns entwickeln sich Blutgefäße (siehe unten). Die Zottengefäße anastomosieren mit den Gefäßen von Chorion und Haftstiel, und ab dem 21. Tag post Konzeptionem zirkuliert das Blut zwischen Plazenta und Keimling. Mit Beginn der Zirkulation reduziert sich der Diffusionsweg auf die Schichten -

Zottensynzytiotrophoblast - Zottenzytotrophoblast (Langhans -Zellen) - Zottenbindegewebe (einschließlich Basalmembran) - Kapillarwand (Dempsey 1972, Boc 1968, Hertig 1935) (Abb. 2).

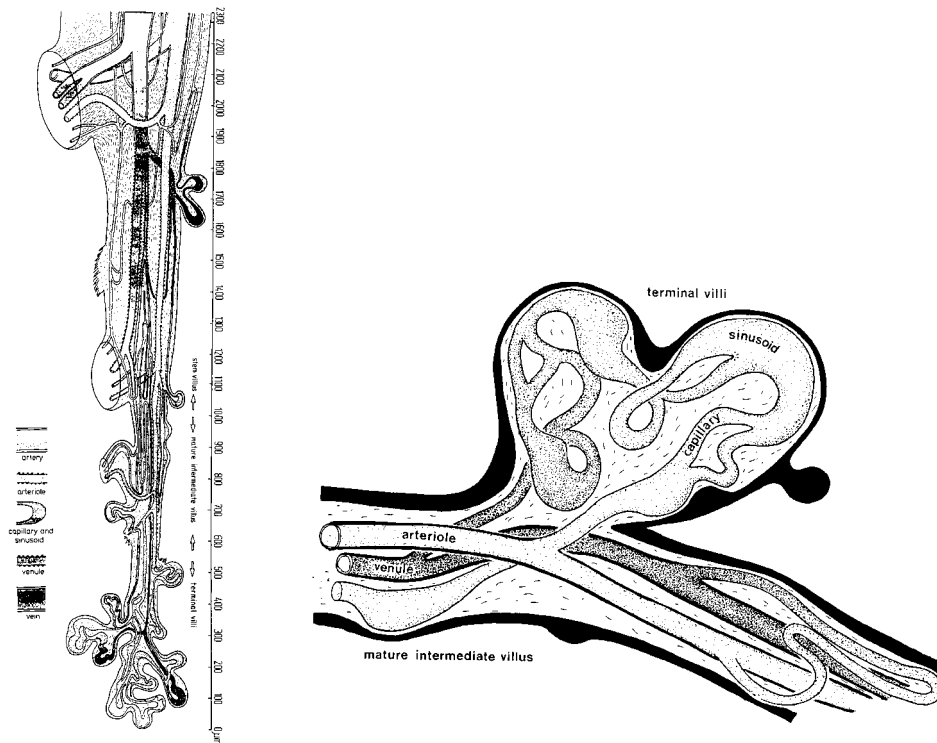


Abbildung 2:

Links: Abschnitte des Zottenbaumes mit angedeuteter Verzweigung bis zur Terminalzotte. Rechts: Darstellung des Schemas einer Terminalzotte (Endzotte) mit Bildung einer synzytiokapillären Membran. (Abbildung modifiziert aus Benirschke und Kaufmann 1995).

4. Gefäßbildung in der Plazenta

Der Dottersack ist der initiale Ort der Formation primitiver Gefäße, der Bildungsort der Angioblasten und Endothelzellen aus dem extraembryonalen Mesoderm (Tallquist et.al. 1999).

Die erste Zelldifferenzierung ist auf den 21. Tag post Konzeptionem zu datieren (Abb. 3). Hier entwickeln sich Makrophagen aus mesenchymalen Vorläuferzellen. Das frühe Erscheinen der Makrophagen und die Beobachtung, daß diese Zellen angiogene Faktoren exprimieren, läßt an eine parakrine Rolle in der Initiation der Vaskulogenese denken (Ahmed

et.al. 1995, Magness 1998, Krishnamurthy et.al. 1999, Reynolds und Redmer 1995). Immunhistochemische und ultrastrukturelle Untersuchungen konnten zeigen, daß sich etwa zur gleichen Zeit aus hämangioblastischen Vorläuferzellen aus dem Mesenchym differenzieren, die späteren Kapillarendothelien darstellen (Ahmed et.al. 2000, Benirschke und Kaufmann 1995).

Als weitere Zellpopulation entwickeln sich Perizyten, ebenfalls aus mesenchymalen Vorläuferzellen (Benirschke und Kaufmann 1995). Von Beginn der 6. Schwangerschaftswoche an beginnt sich eine kapilläre Basalmembran zu bilden (Demir et.al. 1989, Kohen und Kingdom 2000). Die Zahl der Blutgefäße nimmt mit weiterem Verlauf der Schwangerschaft zu (Nikolov und Schiebler 1973 und 1981, Castelluci und Kaufmann 1982, Castelluci et.al. 1990).

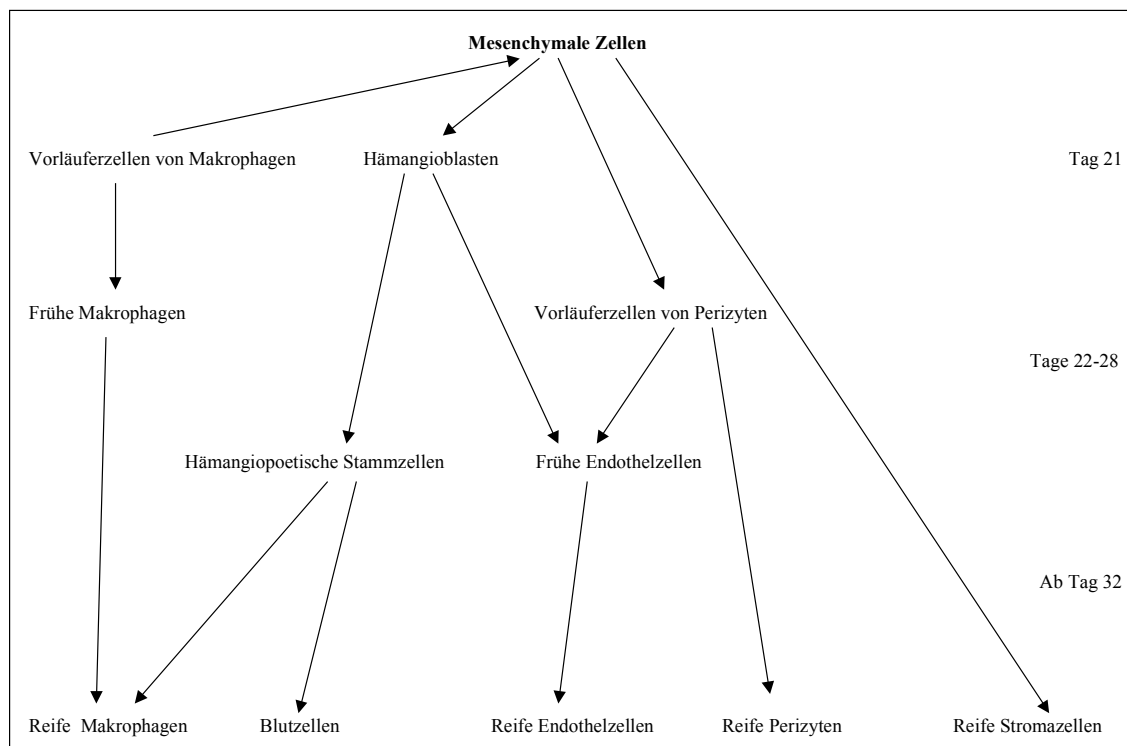


Abbildung 3:

Schema des zeitlichen Ablaufes der Vaskulogenese (Abbildung modifiziert nach Demir et.al. 1989).

Ab der 26. Schwangerschaftswoche (SSW) bilden sich an der Oberfläche der Zotten sogenannte synzytiokapilläre Membranen. Hierbei handelt es sich um Zottengefäße, die die Oberfläche der Zotten vorwölben, durch eine schmale synzytiale Membran von intervillösen Raum abgegrenzt werden und die primäre Funktion der Oxygenierung des fetalen Blutes

haben (Ahmed und Kilby 1997, Blaschitz et.al. 1997) (Abb. 4). Unterstützt wird die Bildung dieses Kapillartyps einerseits durch eine Verschmälerung des Trophoblastzellsaums, andererseits durch ein verstärktes Längenwachstum der Zotten (Kaufmann et.al. 1985).

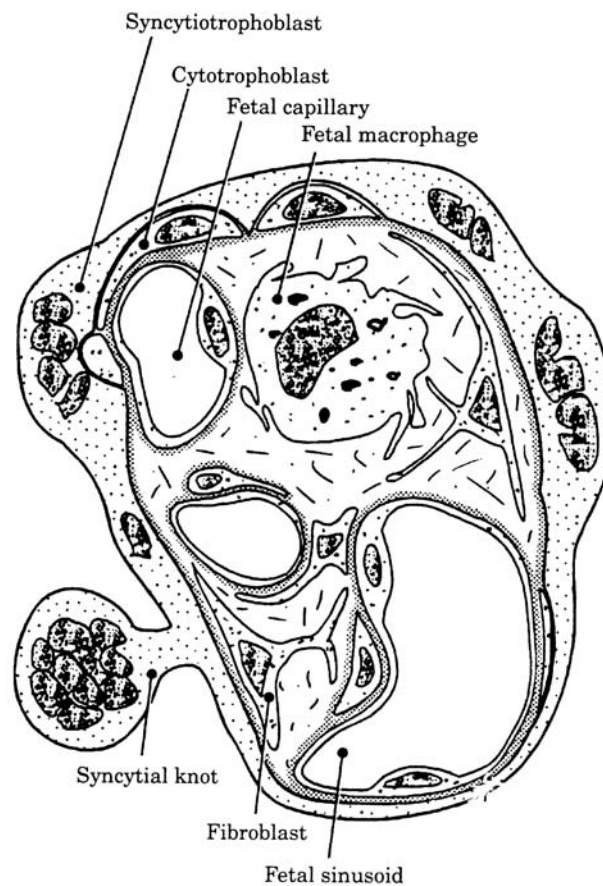


Abbildung 4:

Schema einer Endzotte (Abbildung modifiziert nach Kingdom und Kaufmann 1997)

5. Wachstumsfaktoren

Jede Angiogenese ist abhängig von Wachstumsfaktoren, sowie den entsprechenden Rezeptorstellen innerhalb des Gewebes. Wachstumsfaktoren sind Proteine, die auf mannigfaltige Weise die Proliferation von Zellen beeinflussen (Aman et.al. 2000).

Die Regulation der Vaskulogenese und Angiogenese der Plazenta sind essentielle Komponenten der plazentaren Entwicklung (Ahmed 1997, Clark et.al. 1998, Demir et.al. 1989). Zahlreiche Studien konnten eine Abhängigkeit der plazentaren Entwicklung von Wachstumsfaktoren nachweisen (Cattini et.al. 1991, Wolf et.al. 1991, Graham et.al. 1992).

5.1 VEGF

Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF), spielt bei der Angiogenese eine wesentliche Rolle, stellt er doch einen endothelzellspezifischen Wachstums- und Permeabilitätsfaktor dar (Ferrara und Davis-Smyth 1997, Folkman und Shing 1992; Heits et.al. 1998; Park et.al. 1994; Sanger et.al. 1983, Wheeler et.al. 1995). Er wirkt chemotaktisch auf Makrophagen und Endothelzellen und erhöht die Gefäßdurchlässigkeit. Er löst Zell-Zell-Kontakte nach Rezeptorbindung auf (Fenestration) und hat eine signifikante Wirkung hinsichtlich der Erhöhung der Permeabilität und übertrifft hier sogar Histamin (Cheung et.al. 1995, Cheung 1997, Senger et.al. 1990). Durch die Permeabilitätssteigerung entsteht ein perifokales Ödem. Daraus folgt ein Übertritt von Plasmabestandteilen in das Gewebe, mit der Folge der erleichterten Migration junger Endothelzellen in das Gewebe. VEGF stellt, im Gegensatz zu anderen proangiogenen Mediatoren, ein endothelzellspezifisches Mitogen dar. Nur Endothelzellen proliferieren in Anwesenheit von VEGF (Ahmed et.al. 1995, Sharkey et.al. 1994, Shore et.al. 1997, Wheeler et.al. 1995).

VEGF ist ein dimeres Glykoprotein von 34-43 kDa (Jensen 1998, Neufeld et.al. 1999). Das humane VEGF-Gen ist auf dem Chromosom 6p12-p21 lokalisiert. VEGF ist ein dimeres Glykoprotein mit zwei Untereinheiten. Der alternative Name ist „vaskulärer Permeabilitätsfaktor“ (Keck et.al. 1989). VEGF mobilisiert intrazelluläres Ca^{2+} , induziert den Plasminogen-Aktivatoren und den Urokinase Rezeptor sowie die Synthese des Plasminogen Aktivator Inhibitors-1. Er stimuliert den Hexose Transport in Endothelzellen. Bis 2000 waren 5 Unterformen (Splice-Varianten) von VEGF bekannt. Diese differieren in ihrer Molekülmasse. Endothelzellen binden primär an die 165 Aminosäure Form von VEGF (VEGF_{165}). Alle Splice-Varianten haben jedoch eine prinzipiell gleiche Wirkung auf Endothelzellen, jedoch mit unterschiedlicher Affinität zur Zelloberfläche (Clark et.al. 1998, Dvorak et.al. 1995, Houck et.al. 1991, Neufeld et.al. 1999).

Die mRNA für VEGF wurde in Fibroblasten, Monozyten, Makrophagen, Mastzellen, T-Lymphozyten, Leberzellen, Lungengewebe, Neuroektodermalzellen, Myozyten sowie in zahlreichen Tumorzellen nachgewiesen. Interleukin-1 β , TGF- β , Östrogene und Prostaglandin-E fördern die VEGF-Freisetzung, TNF-alpha und Dexamethason hemmen sie (Conolly et.al. 1989, Leung et.al. 1989). Den größten Einfluß auf die VEGF-Synthese haben aber das lokale Sauerstoff- und Glukoseangebot. VEGF spielt eine wesentliche Rolle in der Entwicklung des vaskulären Systems sowohl der Embryonalentwicklung als auch im adulten Organismus,

während der Wundheilung, bei der Vaskularisierung von Tumoren und bei der Gefäßneubildung in ischämischen Organen. VEGF kann zahlreiche Funktionen der Endothelzellen aktivieren, darunter die Proliferation, die Migration und die Stickstoffmonoxid-Freisetzung (Kroll und Waltenberger 2000).

VEGF ist ein multifunktionales Polypeptid, welches nicht nur die oben besprochenen Wirkungen auf Endothelzellen ausübt, sondern darüberhinaus die Bildung der Kollagenase IV unterstützt (Knoll et.al. 1992, Pepper et.al. 1991). Die Funktion als angionetischer Faktor und als potentester Induktor einer gesteigerten Kapillarpermeabilität und eines Gewebeödems trifft nicht nur für Tumorödeme, sondern auch für Ödeme im Rahmen von chronisch entzündlichen Prozessen zu (Hyder et.al. 1996, Iruela-Arispe und Dvorak 1997, Kemp et.al. 2001, Shifren et.al. 1994, Wang et.al. 1996).

Eine Deletion des VEGF Allels führt zur Störung der Blutgefäßentwicklung und zum intrauterinen Tod im spätestens mittleren Gestationsalter (Carmeliet et.al. 1996). Die Expression von Wachstumsfaktoren ist essentiell für das Tumorwachstum. Wird das VEGF Signal inhibiert, stellt sich ein vermindertes Tumorwachstum ein (Kim et.al. 1993, Neufeld et.al. 1999). Das Expressionmuster von VEGF und seiner Rezeptoren während der Embryogenese zeigt, daß Ligand und Rezeptor eine wichtige Rolle während der Entwicklung des vaskulären Systems spielen (Ferrara und Davis-Smyth 1997, Keck et.al. 1989, Leung et.al. 1989). VEGF-mRNA wird sowohl in villösen Trophoblastzellen und Makrophagen exprimiert, als auch im Implantationsbett des Endometriums sowie während der Embryogenese von Endodermzellen im Dottersack (Ahmed 1997, Ahmed et.al. 1995, Breier 2000, Clark et.al. 1998, Sharkey et.al. 1994). Unter seiner Mitwirkung migrieren die Angioblasten und formieren sich zu Gefäßen. VEGF scheint zudem eine Signalfunktion zwischen dem implantierten Embryo sowie den vaskulären Strukturen im maternalen Endometrium auszuüben (Sherer und Abulafia 2001). In der späteren Entwicklung der Plazenta zeigen die Kapillaren in den sich entwickelnden Organen die Expression von VEGF und seiner Rezeptoren, so daß eine parakrine, VEGF abhängige, Blutgefäßentwicklung postuliert wird (Carmeliet et.al. 1996). Sowohl in der frühen als auch späteren Schwangerschaft zeigen sich Endothelzellen im villösen Stroma. Diese differenzieren zu Kapillaren und exprimieren sowohl VEGF als auch dessen Rezeptoren (Demir et.al. 1989, Vuckovic et.al. 1996, Clark et.al. 1998).

VEGF wird in zahlreichen Zellkompartimenten der Plazenta exprimiert, u.a. in

Endothelzellen, Hofbauerzellen des Zottenstromas, Fibroblasten und Trophoblastzellen (Ahmed et.al. 1995, Klagsbrun und D'Amore 1991, Brigstock 1991, Reynolds et.al. 1992, Vuorela et.al. 1997, Peters et.al. 1993, Cheung et.al. 1995).

In adulten Geweben ist VEGF nur schwach nachweisbar. Makrophagen, T-Lymphozyten, Fibroblasten, Muskelzellen und Endothelzellen sind unter pathologischen Bedingungen, wie der Myokardischämie, der Arteriosklerose, der Retinopathie, der Arthritis und der Wundheilung aber auch bei der Tumorangio-genese in der Lage, VEGF und seine Rezeptoren in großer Zahl zu exprimieren. Unter pathophysiologischen Bedingungen, z.B. nach einem Myokardinfarkt, wurde ein signifikanter Anstieg des VEGF-Spiegels im Serum beobachtet (Kranz et.al. 1999). Diese Daten dokumentieren die Bedeutung des VEGF-Systems während der Reparation und der pathologischen Neovaskularisation (Folkman 1995).

5.1.1 Regulation der Expression von VEGF

Die Hypoxie ist das stärkste Signal zur Induktion der VEGF-Genexpression in vitro und in vivo (Schweiki et.al. 1992, Banai et.al. 1994, Breier 2000). Die Hypoxie führt sowohl zu einer verstärkten Expression als auch zu einer Stabilisierung der VEGF-mRNA (Ikeda et.al. 1995, Plate et.al. 1992, Brown et.al. 1993, Takahashi et.al. 1994). Die verstärkte Expression wird durch eine Reihe von Proteinen, wie der Hypoxie-induzierbaren Faktoren (HIF) und des von-Hippel-Lindau Genproduktes (VHL) vermittelt. HIF-1 α kann an den Promotor des VEGF-Agens binden und eine verstärkte Expression von VEGF induzieren (Levy et.al. 1996). VEGF wird seinerseits durch eine Reihe inflammatorischer Zytokine und Wachstumsfaktoren reguliert, die dadurch auf Entzündungsprozesse und Wundheilung Einfluß nehmen. Eine Reduktion der Aktivität von VEGF konnte dagegen unter hyperoxischen Bedingungen nachgewiesen werden (Ahmed und Kilby 1997, Shore et.al. 1997).

5.1.2 VEGF-Rezeptoren

Auf der Suche nach den Rezeptoren für VEGF konnten die Rezeptor-Tyrosin-Kinasen Flk- 1, (fetal liver kinase-1 oder kinase-insert domain containing receptor, syn. „KDR“) und Flt- 1, (fms-like receptor tyrosine kinase), identifiziert und charakterisiert werden (Matthews et.al.1991, Terman et.al. 1991 und 1992, De Vries et.al. 1992, Waltenberger et.al. 1994, Millauer et.al. 1993, Shibuya et.al. 1990). Rezeptor-Tyrosin-Kinasen sind Enzyme und

beteiligt an der Proteinphosphorylierung bei der Signalübertragung. Die Bindung von VEGF an seine Rezeptoren bewirkt eine Tyrosinphosphorylierung intrazellulärer Funktionsproteine und damit eine Erhöhung der zytosolischen Calciumkonzentration (Heits et.al. 1998).

Durch diese Phosphorylierung von Tyrosinresten in den Zielproteinen aktivieren sie direkt das Zellwachstum und die Differenzierung. Die aktivierten Rezeptoren können in der Endothelzelle zahlreiche Proteine durch Kaskaden von Phosphorylierungsreaktionen aktivieren und so spezifische Signalwege im Endothel aktivieren (Kroll und Waltenberger 2000). Beide Rezeptoren besitzen eine weitgehende Sequenzhomologie (Fiedler et.al. 2001). Flk-1 und Flt-1 bestehen aus mehreren Immunglobulin-ähnlichen Domänen, einer Transmembran-Domäne und einer intrazellulären Juxtamembran-Domäne sowie einer Tyrosinkinase-Domäne, die durch ein Insert von ca. 100 Aminosäuren unterbrochen ist. Bindungsstudien zeigen, daß VEGF mit hoher Affinität an die Rezeptoren bindet und deren intrazelluläre Tyrosin-Kinase-Domäne aktiviert (Waltenberger et.al. 1994). Beide Rezeptoren werden mit wenigen Ausnahmen endothelspezifisch und fast ausschließlich an der Oberfläche von Endothelzellen exprimiert (Ferrara und Davis-Smyth 1997, Kranz et.al. 1999).

Die VEGF-Rezeptoren sind in Trophoblastzellen der normalen Plazenta in allen Trimestern der Schwangerschaft nachweisbar (Bogic et.al. 2000, Shiraishi et.al. 1996; Heits et.al. 1998; Shore et.al. 1997; Burton et.al. 1996; Karimu und Burton 1995). Shore und Mitarbeiter wiesen 1997 VEGF und Flt-1 an isolierten Zyto- und Synzytiotrophoblastzellen in der Northern-blot-Analyse und mittels der RT-PCR in reifen Plazenten nach (Shore et.al. 1997).

Flt-1 und Flk-1 konnten zudem in Monozyten, Mesangiumzellen der Niere, hämatopoetischen Stammzellen und Megakaryozyten nachgewiesen werden (Charnock-Jones et.al. 1994, Barleon et.al. 1996, Takahashi et.al. 1995). Ähnlich wie beim Ligand VEGF ist die Expression von KDR unter Hypoxie verstärkt (Waltenberger et.al. 1996). Knock-out Experimente für Flk-1, und Flt-1 zeigten, daß beide Rezeptoren eine wichtige, aber differierende Funktion während der Embryogenese besitzen (Fong et.al. 1999, Shalaby et.al. 1995).

Flk-1 ist notwendig für die Bildung von Endothelzellen und hämatopoetischen Zellen während der Vaskulogenese. Er ist nach heutigem Kenntnisstand vor allem zur Formierung der Blutinseln und für die Hämatopoese nötig. Flk-1 knock-out Mäuse sterben während der Embryonalentwicklung, ca. am 9. Tag. Die Embryonen besitzen keine Endothelzellen und

können keine Blutinseln im Dottersack bilden. Blutgefäße im Dottersack fehlen bei Flk-1-Defekt und hämatopoetische Stammzellen sind in der Zahl deutlich reduziert (Shalaby et.al. 1995).

Flt-1 kommt hingegen die entscheidende Rolle bei der endothelialen Organisation während der Gefäßentwicklung zu (Mustonen und Alitalo 1995, Shore et.al. 1997, Winther et.al. 1999). Flt-1 knock-out Mäuse sterben ebenfalls etwa am Tag 9 der Embryogenese, bilden Endothelzellen, weisen jedoch eine generelle Fehlorganisation der Endothelzellen auf, was mit einer gestörten Vaskulogenese assoziiert ist (Fong et.al. 1999, Mustonen und Alitalo 1995; Neufeld und Cohen 1999, Shore et.al. 1997; Winther et.al. 1999).

5.2 BFGF

Endothelzellen reagieren auf eine Hypoxie mit reduziertem Wachstum, in Anwesenheit von Makrophagen (Hofbauer-Zellen in der Plazenta) jedoch mit gesteigerter Proliferation und nachfolgender Kapillarsprossung. Als endothelzellmitogener Wachstumsfaktor der Makrophagen wurde der primäre Fibroblastenwachstumsfaktor (basic fibroblastic growth factor, bFGF) identifiziert (Brigstock 1991, Zheng et.al. 1997). BFGF gehört zur Familie der Fibroblasten-Wachstumsfaktoren, welche insgesamt neun Mitglieder umfaßt (Thomas 1987, Burgess und Maciag 1989, Pötgens et.al. 1995).

Er ist ein angiogener Wachstumsfaktor, unter dessen Wirkung es in Organen und Tumoren zur Proliferation der Gefäßzellen und zum Zellwachstum kommt. Exprimiert wird bFGF in der Plazenta von Endothelzellen und glatten Muskelzellen der placentaren Gefäße, daneben von Langerhanszellen, einschließlich der sich entwickelnden Zytotrophoblastzellen (Ferriani et.al. 1994, Crescimanno et.al. 1995, Hamai et.al. 1998). BFGF entfaltet seine Wirkung insbesondere unter hypoxischen Bedingungen. In der Plazenta verschmälert sich unter der Hypoxie die Zytotrophoblastdicke, mit Verkürzung der Diffusionsstrecke (Cattini et.al. 1991, Uhlrich et.al. 1991, Schulze-Osthoff et.al. 1990).

BFGF ist ein mitogenes heparin-bindendes Polypeptid. In der Plazenta existieren zwei molekulare Formen mit Molekülmassen von 16400 Dalton und 18000 Dalton, jedoch der gleichen N-terminalen Nukleotidsequenz (Uhlrich et.al. 1991). Es existieren verschiedene Subtypen von bFGF, alle jedoch mit der gleichen biologischen Aktivität. Die prädominante Form beinhaltet 155 Aminosäuren (Pötgens et.al. 1995). BFGF induziert die DNA Synthese und Proliferation von mesodermalen und neuroektodermalen Zellen. Epithelzellen werden zur

Motilität, Migration und Differenzierung angeregt. Weiterhin werden epitheliale Zellen durch bFGF zur Expression spezifischer Proteasen stimuliert, die in die Degradation der

Basalmembran involviert sind. BFGF ist somit ein potenter angiogener Wachstumsfaktor (Flaumenhaft et.al. 1992, Montesano et.al. 1986). Der primäre fibroblasten Wachstumsfaktor (bFGF) wurde in zahlreichen Zellen nachgewiesen: in Hautzellen, Gehirn, Leber, in Komponenten des männlichen und weiblichen Genitaltrakt, im Intestinum, endokrinen Zellen und lymphoidem Gewebe (Hughes und Hall 1993, Cordon et.al. 1990, Schulze-Osthof et.al. 1990). Die Immunreaktivität gegenüber bFGF zeigte sich sowohl in der extrazellulären Matrix als auch in der Basalmembran von Blutgefäßen (Pötgens et.al. 1995).

BFGF findet sich in zahlreichen Organen, soliden Geweben und Tumoren (Cattini et.al. 1991, Rifkin und Moscatelli 1989). Es zeigt Charakteristika klassischer Polypeptidhormone, etwa die Einflußnahme auf zelluläre Funktionen über einen Rezeptor-vermittelten Weg (Klagsbrun 1989, Cattini et.al. 1991). Eine Überexpression von bFGF wurde in neoplastischen Geweben beobachtet, so beispielsweise in Phäochromozytomen, Nierenzellkarzinomen, Harnblasenkarzinomen, Astrozytomen, hepatozellulären Karzinomen und Malignomen des Gastrointestinaltraktes (Statuto et.al. 1993, Singh et.al. 1994, Allen und Maher 1993, Brem et.al. 1992, Li et.al. 1994, Ohtani et.al. 1993, Blam et.al. 1988). Regelhafte Fibroblasten aber auch solche in aggressiven Fibromatosen sowie atypische Fibrozyten aus Fibrosarkomen exprimieren ebenfalls bFGF (Kandel et.al. 1991).

BFGF ließ sich in Studien in Trophoblastzellen nachweisen, ebenso in Endothelzellen, glatten Muskelfasern und Makrophagen des Zottenstromas, betont im distalen Zottenabschnitt (Hamai et.al. 1998, Mühlhauser et.al. 1996). BFGF stimuliert Endothelzellen und induziert vor allem die Produktion von Proteasen, wie etwa den Plasminogen-Aktivator und Kollagenase, welche die Penetration neuer Gefäße in die extrazelluläre Matrix fördert (Mignatti et.al. 1992, Pierce et.al. 1992). Experimentelle Untersuchungen wiesen einen essentiellen Einfluß von bFGF bei der Angiogenese der Plazenta nach (Cattini et.al. 1991, Hamai et.al. 1998). Unter hypoxischen Bedingungen hat bFGF einen proliferativen Effekt auf Endothelzellen. Hierunter ist die Expression von Zytokinen in Makrophagen deutlich erhöht (Ogawa et.al. 1991, Shreeniwas et.al. 1991).

BFGF-Rezeptoren

Zwei Rezeptoren wurden für bFGF nachgewiesen. Diese gehören der Familie der Rezeptor Tyrosinkinasen an. BFGF interagiert mit dem FGFR-1 (flg) und FGFR-2 (bek). Diese Rezeptoren enthalten 1-3 extrazelluläre Domänen (Jaye et.al. 1992, Fantl et.al. 1993). Untersuchungen mit den Rezeptoren für bFGF wurden im Rahmen der hier betrachteten Studien nicht durchgeführt, auf eine ausführliche Beschreibung dieser Bindungsstellen wird daher verzichtet.

5.3 Angiopoietine

Neben den beschriebenen Wachstumsfaktoren spielt eine weitere Familie von Proteinen hinsichtlich der Gefäßentwicklung in der Plazenta eine wesentliche Rolle, das Angiopoietin-System. Auch diese Familie ist, wie das VEGF-System, endothelzellspezifisch (Marme 2001). Primärer Schrittmacher von Angiopoietin ist die Gewebhypoxie (Geva und Jaffe 2000). Ihr Ansatzpunkt kommt in einer zeitlich späteren Phase der Gefäßentwicklung zum Tragen, in einer Phase, in der bereits Gefäße entwickelt sind (Breier 2000, Beck und D'Amore 1997). Im Unterschied zu Störungen im VEGF-System ist die Zahl der Endothelzellen hier nicht reduziert.

5.3.1 Subtypen

Das Angiopoietin-1 Gen ist auf dem Chromosom 8 lokalisiert und kodiert ein 498-Aminosäuren Glykoprotein (Geva und Jaffe 2000). Das Angiopoietin-2 Gen ist ebenfalls auf dem Chromosom 8 lokalisiert und zeigt in 60% eine Homologie mit Angiopoietin-1. Angiopoietin-2 ist als Antagonist von Angiopoietin-1 anzusehen, es destabilisiert die Gefäße und kann einen Gefäßabbau einleiten, indem Angiopoietin-2 die durch Angiopoietin-1 induzierte Phosphorylierung intrazellulärer Funktionsproteine durch Blockierung des Rezeptors inhibiert. Angiopoietin-2 ist nicht in der Lage die Proliferation von Endothelzellen zu induzieren. Durch Angiopoietin-2 werden aber das „Sprouting“ und die Migration der Gefäßendothelien angeregt (Mueller et.al. 2000).

Die Expression der beiden gegensätzlich wirkenden Angiopoietine stellt ein genau ausgewogenes Verhältnis an Faktoren dar, das für die Balance zwischen physiologischer und

pathologischer Angiogenese mitverantwortlich ist (Otani et.al. 1999). Die beschriebenen Angiopoietine wurden bereits in Endometriumszellen und in Zyto- und Synzytiotrophoblastzellen nachgewiesen (Geva und Jaffe 2000).

Das Angiopoietin-System spielt eine wichtige Rolle bei der Zell-Zell-Interaktion des vaskulären Systems, mit Wirkungsschwerpunkt auf dem Zusammenspiel zwischen glatten Muskelzellen und Perizyten (Loughna und Sato 2001).

Im ersten Schwangerschaftstrimester wurden beide Angiopoietine sowie der Angiopoietin-Rezeptor, Tie-2 (siehe 5.3.2) in Trophoblastzellen nachgewiesen. Angiopoietin-2 stimuliert die DNA-Synthese der Trophoblastzellen, während Angiopoietin-1 als ein potenter chemotaktischer Faktor für Trophoblastzellen fungiert (Dunk et.al. 2000). Angiopoietin-1 wurde in Zyto- und Synzytiotrophoblastzellen nachgewiesen, vor allem im paravaskulären Zottenstroma der Stammzotten, als Hinweis für die wesentliche Funktion der Gefäßreifung (Dunk et.al. 2000). Angiopoietin-2 wird von allen Plazentazotten exprimiert, betont im perivaskulären Stroma, in Endothelzellen auch kleiner Kapillaren. In Studien konnte nachgewiesen werden, daß Angiopoietin-2 im mütterlichen Serum in Fällen von intrauteriner Wachstumsretardierung deutlich reduziert ist (Dunk et.al. 2000).

Das Angiopoietin-System spielt hinsichtlich der Gefäßentwicklung in der Plazenta eine wesentliche Rolle. Angiopoietine führen zur Ausreifung und Stabilität junger Kapillaren bzw. Gefäßsprossen (Beck und D'Amore 1997, Krikun et.al. 2000, Otani et.al. 1999). Embryonen mit Defekten dieses Systems zeigen ein Fehlen der regelhaften Ausbildung eines Kapillarnetzes im Gewebe. (Krikun et.al. 2000, Otani et.al. 1999). Angiopoietin-1 entfaltet seine Wirkung in einer zeitlich späteren Phase der Gefäßentwicklung als VEGF und bFGF, in einer Phase, in der bereits Gefäße entwickelt sind. Im Unterschied zu bFGF zeigen Embryonen mit Störungen des Angiopoietin-Systems ein Fehlen der regelhaften Ausbildung eines Kapillarnetzes im Gewebe. Dies deutet darauf hin, daß Reifung und Stabilität der Gefäße beeinflusst werden (Krikun et.al. 2000). Angiopoietine wurden in Endometriumszellen und in Zyto- bzw. Synzytiotrophoblastzellen nachgewiesen, so daß die geplanten Untersuchungen innerhalb von Chorangiomen aussagefähige Ergebnisse erwarten ließen.

5.3.2 Angiopoietin-Rezeptor

Angiopoietine sind Wachstumsfaktoren, die die Angiogenese durch Aktivierung oder Blockierung des Angiopoietin-Rezeptors Tie-2 (Tie = tunica interna endothelial cell kinase)

regulieren, einem Rezeptor aus der Gruppe der Tyrosin-Kinasen mit Beziehung zu Endothelzellen (Otani et.al. 1999, Loughna und Sato 2001, Breier 2000). Tie-2 wird in Endothelzellen exprimiert, sowohl während der embryonalen Entwicklung als auch im adulten Organismus (Breier 2000). Beide Angiopoietine sind in der Lage an den Angiopoietin-Rezeptor zu binden, doch nur Angiopoietin-1 ist zur Phosphorylierung des Rezeptors befähigt (Loughna und Sato 2001). Angiopoietin-1 ist für die Stabilisierung der Gefäße unter homöostatischen Bedingungen verantwortlich, es phosphoryliert den Angiopoietin-Rezeptor Tie-2 in Endothelzellkulturen (Marme 2001, Otani et.al. 1999). Unter der Wirkung von Angiopoietin-1 kommt es zur Bildung eines Gefäßnetzes. Durch Bindung von Angiopoietin-1 an den Rezeptor Tie-2 wird dessen zytoplasmatische Tyrosinkinase aktiviert (Geva und Jaffe 2000).

Kompetitiv zu Angiopoietin-1 kann Angiopoietin-2 an den Rezeptor binden. Angiopoietin-1 phosphoryliert den Rezeptor, während Angiopoietin-2 als ein Antagonist anzusehen ist. Diese Bindung führt dazu, daß Angiopoietin-1 vom Rezeptor verdrängt und die Tyrosinkinase inaktiviert wird (Marme 2001).

Tie-2 ist wichtig für die Differenzierung der Endothelzellen und für die Stabilität der Gefäßwand. Tie-1 mRNA zeigt eine gesteigerte Expression in abnormen Gefäßen, bspw. bei vaskulären Malformationen oder Defekten der Perizyten (Beck und D'Amore 1997). Tie-2 wurde nachgewiesen in Blutgefäßen der Decidua, in Blutgefäßen des Dottersackes und in Zyto- und Synzytiotrophoblastzellen (Goldman-Wohl et.al. 2000).

Embryonen mit Defekten des Tie-2/ tunica interna endothelial cell kinase zeigen ein Fehlen der regelhaften Ausbildung eines Kapillarnetzes im Gewebe. Dies deutet darauf hin, daß das Tie-2-System die Reifung und die Stabilität der Gefäße beeinflusst (Geva und Jaffe 2000, Krikun et.al. 2000). Experimente zeigten, daß die Ausschaltung des Angiopoietin/Tie-Systems analog zur VEGF/VEGF-Rezeptor-Familie einen antitumoralen Effekt hat, wobei hier ein synergistischer Effekt beider Familien von Bedeutung zu sein scheint (Marme 2001).

5.4 PDGF

Eine große Bedeutung im angiogenen Prozeß spielen der plättchen-assoziierte-Wachstumsfaktor (PDGF) sowie der PDGF-Rezeptor. PDGF ist ein 30 kDa Protein mit zwei Peptid-Ketten. Die für unsere Studie interessante B-Kette stimuliert, mit dem entsprechenden Rezeptor, PDGFR- β , mesenchymale Zellen (Lohmann et.al. 2000). Das Protein PDGF beinhaltet eine Familie mit mehreren Heterodimeren. Sämtliche der drei Isoformen wirken im wesentlichen auf die gleichen Zellen. Die Gene der PDGF Isoformen sind auf den Chromosomen 7 und 22 lokalisiert (Heldin und Westermark 1999). Die PDGF-B Kette ist lokalisiert auf dem Chromosom 22 (Jensen 1998).

PDGF ist ein mitogener Wachstumsfaktor, ihm wird eine evidente Rolle im angiogenen Prozeß zugeschrieben, hauptsächlich in Zusammenhang mit der gerichteten Zellbewegung nach Stimulation mit chemischen Reizen (Lohmann et.al. 2000). PDGF wird von zahlreichen Zellen exprimiert, insbesondere von Endothelzellen, und wirkt primär auf Fibroblasten und glatte Muskelzellen (Hellström et.al. 2001, Heldin und Westermark 1999). Zudem waren PDGF-B sowie der zugehörige Rezeptor PDGF- β in folgenden Zellen nachweisbar: Fibroblasten, Leydigzellen, Mesangiumzellen der Niere, glatte Muskelzellen, Endothelzellen, Astrozyten, Makrophagen und Megakaryozyten (Heldin und Westermark 1999).

PDGF wirkt auf die Gefäße über die Stimulation der Endothelzellen und Gefäßwandzellen (Nakagawa et.al. 1999, Somjen et.al. 1999). PDGF ist einer der stärksten Vasokonstriktoren. Darüber hinaus stimuliert PDGF die Zellbewegung durch Chemotaxis (Benirschke und Kaufmann 1995).

PDGF hat einen schwächeren angiogenen Effekt als VEGF (Battegay et.al. 1994). Es wirkt auf die Entwicklung von Perizyten und hat damit einen wesentlichen Einfluß auf die strukturelle Integrität von Blutgefäßen. Daneben wirkt PDGF auf den Tonus von Blutgefäßen und hat Einfluß die Wundheilung betreffend (Crosby et.al. 1998). PDGF stimuliert die Chemotaxis von Fibroblasten und glatten Muskelzellen sowie von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen. Es stimuliert Makrophagen zur Sekretion weiterer Wachstumsfaktoren (Heldin und Westermark 1999). Die Expression wird in Mesenchymzellen, Makrophagen sowie in Endothelzellen gesteigert durch externe Stimuli, wie der Hypoxie (Amann et.al. 2000, Fujii et.al. 1999, Reneker und Overbeck 1996). Eine verstärkte Expression findet sich

in der Schwangerschaft. PDGF-B sowie der PDGF-Rezeptor- β fördern die plazentare Angiogenese, bei Proliferation der Endothelien kleiner Gefäße (Holmgren et.al. 1991).

PDGF übernimmt elementare Funktionen in der Embryogenese, insbesondere im Hinblick auf die Stimulation des Wachstums der Nieren, Lungen und des ZNS. So wurde eine defiziente Expression in Zusammenhang mit Entwicklungsdefekten dieser Organe beschrieben (Heldin und Westermark 1999).

5.4.1 PDGF-Rezeptor- β

PDGF interagiert mit seinen Zielzellen durch Aktivierung eines der beiden Rezeptoren „alpha“ oder „beta“ („ β “). Die primär stimulierten Fibroblasten und glatten Muskelzellen verfügen über eine höhere Zahl von β -Rezeptoren. Beide Rezeptoren haben ein Molekulargewicht von 170- 180 kDa (Heldin und Westermark 1999). Die Gene des in den folgenden Studien untersuchten Rezeptors PDGF- β liegen auf dem Chromosom 5. Nach Aktivierung des Rezeptors- β werden die Zielzellen zum Wachstum stimuliert, zur Chemotaxis und zur Mobilisation von intrazellulärem Calcium. Die Expression der PDGF-Rezeptoren innerhalb der Gewebe ist nicht konstant. So ließen sich erhöhte Konzentrationen während entzündlicher Vorgänge nachweisen (Rubin et.al. 1988).

Der PDGF-Rezeptor- β wurde u.a. in folgenden Zellen gefunden: Fibroblasten, Leydigzellen, Mesangiumzellen der Niere, glatte Muskelzellen, Endothelzellen, Astrozyten, Makrophagen und Megakaryozyten (Heldin und Westermark 1999).

6. Bedeutung von Angiogenese und Wachstumsfaktoren bei Tumoren und tumorartigen Veränderungen

In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue Erkenntnisse hinsichtlich des Prozesses der Angiogenese gewonnen. Dies betrifft auch den Bereich der Tumorangiogenese, da die Bildung neuer Blutgefäße für das Tumorwachstum und für die Bildung von Metastasen von essentieller Bedeutung sind (Pötgens et.al. 1995, Blood und Zetter 1990, Liotta et.al. 1991, McGarrity et.al. 1999, Schweinitz et.al. 1999).

Solide Tumoren benötigen für ihr Wachstum die Neubildung von Blutgefäßen, da ab einer Tumorgroße von ca. 3 mm² die Ernährung der Zellen durch Diffusion nicht mehr gewährleistet ist (Fiedler et.al. 2001, Folkman 1995). Mit steigender Distanz zum Blutgefäß

ist ein Abfall der Mitoserate innerhalb des Tumors nachweisbar (Folkman 1990, Lyng et.al. 1992).

Der Ablauf der Tumorangiogenese kann vereinfacht in drei Stadien unterteilt werden: initiale Stimulation, Proliferation und Invasion, Reifung. Anfangs setzen die Tumorzellen Zytokine und Wachstumsfaktoren frei, mit Wirkung auf Gefäße (Eliceri und Cheresch 2000). Im nachfolgenden Schritt werden Endothelzellen bereits vorhandener Blutgefäße aktiviert. Durch diese Aktivierung kommt es zu einer Erhöhung der Permeabilität der Kapillaren und damit zum Austritt von Plasmaeiweißen. Die Endothelzellen beginnen sich unter der Einwirkung von Mitogenen zu teilen und proteolytische Enzyme zu produzieren (Fiedler et.al. 2001). Danach beginnt die Migration der Endothelzellen, wobei die extrazelluläre Matrix abgebaut wird. Die Endothelzellen bilden, wie unter Punkt 2 beschrieben, neue Gefäßlumina die Anschluss an das vorhandene Gefäßsystem finden und damit die Neoangiogenese vollenden. Es entstehen Blutgefäße, die in den Tumor eindringen (Fiedler et.al. 2001).

Die molekularen und zellulären Vorgänge bei der Tumorangiogenese sind weit komplexer als dies die vorangegangenen Abschnitte vermuten lassen. So sind nicht nur zahlreiche weitere Wachstumsfaktoren an der Gefäßbildung mitbeteiligt, es existieren auch eine Reihe von natürlich vorkommenden Inhibitoren der Angiogenese. Die vorliegende Darstellung wurde auf wesentliche Aspekte für das Verständnis der durchgeführten Studien beschränkt.

Das neugebildete Gefäßsystem sichert schließlich dem Tumor die nötige Blutversorgung, bietet den Tumorzellen aber auch die Strombahn, auf der sie den Primärtumor verlassen und in andere Regionen metastasieren können (Eliceri und Cheresch 2000).

Diese tumor-induzierte-Angiogenese kommt primär durch die verstärkte Produktion und Sekretion angiogener Faktoren durch die Tumorzellen selbst zustande (Marme 2001). Die wichtigsten sind der "basic fibroblast growth factor" (bFGF) und der "vascular endothelial growth factor" (VEGF). In hochmalignen, schnell wachsenden Geweben ist VEGF deutlich erhöht (Fiedle et.al. 2001, Marme 2001, Brooks et.al. 1995, Skobe et.al. 1997).

6.1 Wachstumsfaktoren in Hamartomen

Ein Hamartom ist nach der ursprünglichen Definition eine umschriebene tumorähnliche dysontogenetische Bildung, die aus einer abnormen Mischung von regelhaften, ortsständigen Bestandteilen des betroffenen Organes besteht (Albrecht 1904).

Hamartome sind damit nicht neoplastische Neubildungen bzw. fehlerhafte Gewebeentwicklungen. Sie zeigen eine Mischung von Gewebekomponenten, die in dieser Lokalisation physiologisch vorhanden sind, jedoch mit einem exzessiven Wachstum einer (oder mehrerer) Komponenten (Albrecht 1904, Terris et.al. 1993, Gottschalk et.al.1988, Kim et.al. 1999). Das Hamartom findet sich größtenteils als isolierte, unilaterale Malformationen (Brar et.al. 1988). In seltenen Fällen wurde das multiple Auftreten entsprechender Herde beschrieben (Oakley et.al. 1985, Psaila et.al. 1996). Die Vorstellung, daß es sich um eine hamartomatöse Läsion handelt resultiert aus der Tatsache, daß sich innerhalb des Herdes regelhaft strukturierte Gewebeanteile in unregelmäßiger Anordnung nachweisen lassen (Odell und Benjamin 1986).

Die Pathogenese von Hamartomen ist bislang unklar. Es wurde spekuliert, daß während der frühen Organentwicklung eine fehlerhafte Differenzierung und Interaktion epithelialer und mesenchymaler Gewebekomponenten stattfindet, mit resultierendem Überwiegen der epithelialen Komponente (Sulica et.al. 1994).

Wiederholt wurde eine gesteigerte Expression von Wachstumsfaktoren in Hamartomen beschrieben. Eine erhöhte Expressionsrate von BFGF wurde in pulmonalen Hamartomen beschrieben (Hackl 1987, Bateson 1970, Takemura et.al. 1999). In mesenchymalen Hamartomen der Leber ließ sich neben einer leicht erhöhten proliferativen Aktivität eine gesteigerte Expression des Fibroblasten-Wachstumsfaktors (FGF) nachweisen (von Schweinitz et.al. 1999).

Bei gastrointestinalen Hamartomen des Peutz-Jeghers Syndromes zeigte sich eine Überexpression des Wachstumsfaktors-Rezeptors EGFr (epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor) (McGarrity et.al. 1999).

Aufgrund dieser Erkenntnisse lag die Vermutung nahe, daß Chorangiome, als hamartomatöse Neubildungen der Plazenta, ebenfalls eine verstärkte Expression von Wachstumsfaktoren zeigen würden. In der Literatur fanden sich bis zur Drucklegung der vorliegenden

Monographie keine weiteren Publikationen zur Thematik der Wachstumsfaktorexpression in Chorangiomen.

6.2 Wachstumsfaktoren in benignen Tumoren

In zellreichen Hämangiomen wurden Wachstumsfaktoren als Schrittmacher der Wachstumsregulation nachgewiesen (Gonzalez-Crussi und Reyes-Mugica 1991).

6.3 Wachstumsfaktoren in malignen Tumoren

VEGF und bFGF korrelierten in histopathologischen Untersuchungen mit der Gefäßdichte in Tumoren und erwiesen sich damit als Prädiktoren für die Aggressivität und Entwicklung von Metastasen bei verschiedenen Organtumoren (Brattstrom et.al. 1998, Dietz et.al. 1999, Dirix et.al. 1996, Meyer et.al. 1995).

Eine erhöhte Expression von VEGF wurde in Nierenzellkarzinomen nachgewiesen, wobei sich eine positive Korrelation der Expression und der Höhe der Tumorstromavaskularisation nachweisen ließ (Paradis et.al. 2000). Zudem zeigte sich eine verstärkte VEGF Expression in malignen Neoplasmen des ZNS, hepatozellulären Karzinomen, Bronchialkarzinomen, Mammatumoren, kolorektalen Karzinomen, Magen- und Pankreaskarzinomen (Amaya et.al. 1997, Brown et.al. 1993, Fox et.al. 1995, Ikeda et.al. 1999, Maeda et.al. 1997, Takahashi et.al.1998, Plate et.al. 1992, Suzuki et.al. 1996).

VEGF und PDGF spielen bei der Angiogenese in malignen glialen Tumoren eine entscheidende Rolle (Jensen 1998). Daneben wurde PDGF in Zellen von Sarkomen gefunden, im Mesotheliomzellen, Ovarialkarzinomen, in Mammakarzinomen, Prostatakarzinomen, Pankreaskarzinomen, kolorektalen Karzinomen, Magenkarzinomen und einzelnen Leukämieformen (Heldin und Westermark 1999).

Erhöhte Konzentrationen von Wachstumsfaktoren sowie entsprechender Rezeptoren ließen sich in kapillären Hämangioblastomen und Hämangioperizytomen nachweisen (Hatva et.al. 1996).

7. Hypertensive Schwangerschaftserkrankung und Wachstumsfaktoren

Im frühen zweiten Schwangerschaftstrimester findet sich eine deutliche Steigerung der Zottenvaskularisation (Kaufmann 1982, Castellucci et.al. 1990). Mit zunehmendem Schwangerschaftsalter werden fetale Kapillaren die dominante Komponente der plazentaren Zotten. Als Zeichen der Plazentareifung entwickeln sich stark dilatierete Gefäße, welche sich über die Zottenoberfläche vorwölben. Sie formen vaskuläre synzytiokapilläre Membranen, um die Diffusionsstrecke für den Sauerstofftransfer zu minimieren (Kingdom und Kaufmann 1997, Mayhew et.al. 1993). Das damit in Zusammenhang stehende „sprouting“ von Zellen ist essentiell für die fetoplazentare Sauerstoffversorgung (Kaufmann et.al. 1988). Die Gefäßbildung wird gesteuert durch Wachstumsfaktoren, wie bFGF (Ogawa et.al. 1991, Shreeniwas et.al. 1991) oder VEGF (Sunderkotter et.al. 1994, Wheeler et.al. 1995).

Die Präeklampsie und das Hellp-Syndrom stellen wesentliche Ursachen der perinatalen Morbidität und Mortalität dar. Obwohl klare Beschreibungen der Pathophysiologie beider Krankheitsbilder noch ausstehen, scheinen hier u.a. die Störung der vaskulären Adaptation im Bereich der fetomaternalen Einheit sowie eine unzureichende Plazentation von entscheidender Bedeutung zu sein (van Beck und Peeters 1998, Dekker und Sibai 1998, Salafia et.al. 1995). Im Blut präeklampsischer Mütter fand sich ein selektiver Mangel der angiogenen Faktoren VEGF und PlGF (Reuvekamp et.al. 1999, Torry und Torry 1997). VEGF war im venösen Nabelschnurblut bei präeklampsischen Schwangerschaften erniedrigt (Lyll et.al. 1997). Im Gegensatz dazu beschrieben Sharkey und Mitarbeiter einen Anstieg der VEGF Expression in der Präeklampsie und postulierten, daß der VEGF Expressionsanstieg mit einer Dysfunktion des Endothels einhergeht (Sharkey et.al. 1994). Daneben wurden erhöhte maternale Serumwerte für VEGF bei bestehender Präeklampsie beschrieben (Baker et.al. 1995).

Auch die Expression des Tie-Rezeptors scheint signifikant niedriger bei präeklampsischen Schwangeren (Vuorela et.al. 1998). Im Bereich der Plazenta wurden Veränderungen der Expression der angiogenen Substanzen in der Präeklampsie beschrieben. Cooper und Mitarbeiter zeigten, dass die mRNA für VEGF sowie für den VEGF-Rezeptor Flt-1 in den präeklampsischen Plazentabiopsaten reduziert ist (Cooper et.al. 1995). Dies wurde als Hinweis auf eine gestörte plazentare Angiogenese interpretiert.

Bei der Präeklampsie und in zahlreichen Fällen von intrauteriner Wachstumsretardierung wiesen die Deziduagefäße eine inadäquate Entwicklung auf, mit der Folge einer Minderung des fetalen oxygenierten Blutangebotes (Frusca et.al. 1989, Brosens et.al. 1997). Histologisch fanden sich in einzelnen dieser Fälle eine leicht erhöhte Rate proliferierender Trophoblastzellen, eine Verschmälerung des Trophoblastsaumes und vermehrt synzytiale Knoten (Fox 1964, Arnholdt et.al. 1991, Alvarez et.al. 1970).

Zur Studie der Reaktion der Plazentazotten auf eine Hypoxie wurden zahlreiche Untersuchungen durchgeführt (Kingdom und Kaufmann 1997). So wurden die maternale Anämie (Piotrowicz et.al. 1969, Beischer et.al. 1970, Parikh und Parikh 1974, Agboola 1975, Burton et.al. 1996), mütterliche kardiale Erkrankungen (Nunez 1963) und die Präeklampsie (Tenny) beschrieben. Eine hypobare Hypoxie resultiert in einer Erhöhung der Kapillarzahl und Kapillarverzweigung (Ali und Burton 1996, Jackson et.al. 1988, Burton et.al. 1996, Reshetnikova et.al. 1996).

Die Präeklampsie ist ein Beispiel der Ursache einer uteroplazentaren Hypoxie, bei dem die intervillöse Durchströmung regelhaft oxygenierten Blutes fokal oder generalisiert vermindert ist (Meekins et.al. 1994).

Nach Kingdom kann die fetale Hypoxie differenziert werden: die präplazentare Hypoxie ist definiert als pathologischer Zustand, bei der sowohl die Plazenta als auch der Fetus eine Hypoxie bei reduziertem Sauerstoffangebot erleiden. Ein Grund hierfür könnte die maternale Anämie sein. Hierbei zeigen die terminalen Plazentazotten eine verstärkte Verzweigung mit zahlreichen schmalkalibrigen Blutgefäßen (Kingdom und Kaufmann 1997, Krebs et.al. 1997). Bekannt ist, daß eine maternale Anämie, d.h. eine präplazentare Hypoxie einen Einfluß auf die plazentare Vaskularisation hat. Dies äußert sich in einer erhöhten Zahl an Kapillaren und Makrophagen (Kadirov et.al. 1998). Die Proliferationsrate der Endothelzellen erhöht sich ebenso, mit dem Resultat einer exzessiven Angiogenese bei Reduktion der Kapillardurchmesser (Kosanke et.al. 1997, Reshetnikova et.al. 1995).

Die uteroplazentare Hypoxie wird definiert als eine gestörte Durchblutung der Plazenta bei regelhaft oxygeniertem mütterlichem Blut. Gründe können eine Obstruktion im Bereich der Spiralarterien der Dezidua sein, oder eine fehlerhafte trophoblastäre Implantation. Die Morphologie der Plazenta ist vergleichbar mit der präplazentaren Hypoxie (Kingdom und Kaufmann 1997, Kiserud et.al. 1994, Hitschhold et.al. 1996). Die Expression von VEGF war – gegenüber der Norm - deutlich gesteigert, was die Annahme eines Zusammenhanges

zwischen der Hypoxie und der VEGF Expression weiter unterstützt (Ahmed 1997). Sowohl die präplazentare als auch die uteroplazentare Hypoxie führen letztlich zur Reduktion der Oxygenierung der fetalen Plazentazotten mit der Konsequenz der adaptiven Steigerung der Angiogenese in Form einer größeren Anzahl stark vaskularisierter terminaler Zotten (Pardi et.al. 1992, Steiner et.al. 1995). Bei der postplazentaren Hypoxie erreicht ausreichend oxygeniertes Blut den intervillösen Raum, es findet sich jedoch eine defiziente Oxygenierung des fetalen Blutes auf dem Boden einer gestörten Perfusion (Kingdom und Kaufmann 1997). In diesem Fall ist der Fetus hypoxisch und die Plazenta zeigt eher erhöhte Sauerstoffpartialdrucke als im Normalfall. Diese Situation wurde in der Literatur als plazentare Hyperoxie beschrieben (Macara et.al. 1996). In diesem Fall zeigten sich morphologisch geringer verzweigte Plazentazotten. Das Risiko der perinatalen Mortalität ist unter diesen Bedingungen um 40% gegenüber der Norm erhöht (Karsdorp et.al. 1996). Die VEGF Expression war in diesen Fällen nicht erhöht (Khaliq et.al. 1999).

Bei der postplazentaren Hypoxie findet sich keine gesteigerte Zottenverzweigung, einzig eine leichte Zunahme der Zottendurchmesser. Dies erklärt sich aus der Tatsache, daß die Sauerstoffkonzentration hier im regelhaften Bereich liegt (Hitschhold et.al. 1996).

Das eben beschriebene Konzept der differenten Möglichkeiten der plazentaren Anpassung an wechselnde Sauerstoffbedingungen in der Plazenta macht die wichtige Balance deutlich, die zwischen dem Sauerstoffeintritt in die Plazenta sowie dem Sauerstoffangebot an den Fetus besteht (Kingdom und Kaufmann 1997). In der Literatur wurde die Hypoxie als Induktor für eine Steigerung der Gefäßbildung in Zotten beschrieben (Amaladoss und Burton 1985, Bacon et.al. 1984). Die Hypoxie führt hiernach zu einer netzartigen Verzweigung der Zottengefäße, mit dem Ziel der erleichterten Perfusion.

8. Hypervaskularisationen in der Plazenta

Vaskulogenese und Angiogenese sind komplexe Prozesse, die eine genau gesteuerte Balance zwischen Promotoren und Inhibitoren der Gefäßbildung notwendig machen. Gerät dieses System in ein Ungleichgewicht, so können sich verschiedene pathologische Veränderungen entwickeln.

Von der Norm abweichende Gefäßverhältnisse innerhalb der Plazenta können zur vorzeitigen Beendigung der Schwangerschaft und zum Tod des Feten führen (Schwartz 2001). Neben Plazentaveränderungen mit mangelhafter Zottenbaumaufzeigung und Gefäßausstattung im Sinne einer Zottenreifungsarrettierung bzw. Zottenreifungsretardierung finden sich lokalisierte oder diffuse Hypervaskularisationen, so beim Chorangiom, den Chorangiomasen und Chorangiomen (Altshuler 1984, Becker et.al. 1981, Benirschke 1999, Vogel 1996). Ätiologie und Pathogenese dieser Veränderungen sind vielfach noch ungeklärt. Hypervaskularisationen sind häufig assoziiert mit chronischer fetaler Hypoxie oder dem intrauterinen Tod (Benirschke und Kaufmann 1995, Altshuler 1995, Schwartz 2001). Das ist darauf zurückzuführen, daß eine hohe Zahl an Gefäßen einen arteriovenösen Shunt bewirkt, in dem nur ein geringer Widerstand herrscht und ein hoher Blutfluß stattfindet. Dieser bewirkt einen hohen intrapulmonalen Druck des Feten (Fouron und Herbert 1970). Desweiteren sind die pathologisch veränderten Zotten zwar gefäßreich, zeigen jedoch nur selten synzytiokapilläre Membranen, so daß die Oxygenierung des Blutes unzureichend ist. Die Kombination erklärt die häufig auftretende Hypoxie des Feten (Caldwell et.al. 1977).

Angiopathien der Plazentazotten sind eine heterogene Gruppe möglicherweise verwandter Veränderungen (Ogino und Redline 2000). Die unklare Pathogenese der Läsionen sowie die variierenden klinischen Folgen der einzelnen Veränderungen erschweren den Versuch der Etablierung einer Systematik.

8.1 Chorangiome

Die Chorangiome sind eine diffuse vaskuläre Anomalie der Plazentazotten. Die Gefäße sind im Zotteninnenraum vermehrt. Sie sind geknäult, sie füllen die Zotten aus, sie sind aber nicht sinusoidal umgewandelt, so daß Stoffwechselmembranen häufig nicht ausgebildet sind. Das vermehrte Kapillarsystem kann seine Austauschfunktion nur unvollständig ausführen. Die Häufigkeit herdförmiger Chorangiomen beträgt nach Literaturangaben zwischen 5 - 7% (Altshuler 1984, Ogino und Redline 2000, Redline 1998).

Die Chorangiome sind eine nur wenig studierte Veränderung (De La Ossa et.al. 2001). Teils wurde spekuliert, die Chorangiome seien das morphologische Korrelat multipler Chorangiome, teils hielt man sie für eine reaktive Läsion (Benirschke und Kaufmann 1995). Als Ursache wurde eine Hypoperfusion bzw. Hypoxämie vermutet, da die Chorangiome mitunter in

Kombination mit der Präeklampsie, dem Diabetes mellitus oder der Plazenta prävia beschrieben wurde (De La Ossa et.al. 2001). Als weitere mögliche Ursache dieser Hyperkapillarisation wurde ein erhöhter Druck innerhalb der Nabelschnurgefäße angeschuldigt (Ogino und Redline 2000).

8.1.1 Historischer Abriß der Nomenklatur und Histogenese der Chorangiome

Die Terminologie der Chorangiome unterliegt und unterlag – offenbar aufgrund ihrer unklaren Ätiologie – einem häufigen Wandel.

Seit der erstmaligen Beschreibung einer Plazenta mit erhöhtem Gefäßgehalt als Chorioangiom 1900 von Beneke (Beneke 1900) wurden Hypervaskularisationen der Plazentazotten von verschiedenen Autoren mit unterschiedlicher Begriffsbildung bedacht:

- 1922 von Meyenburg als Hämangiomatosis diffusa placentae (Meyenburg 1922).
- 1939 beschrieb Marchetti eine entsprechende Veränderung deskriptiv als diffuse Ektasie der Zottengefäße (Marchetti 1939).
- 1958 Hörmann schuf erstmals den Term „Chorioangiosis“ (Hörmann 1958).
- 1974 benannte Kloos die überschießenden Kapillarausstattungen in Chorangiomas placenta, und definierte diese als eine Veränderung plumper Zotten mit Kapillarhyperplasie, teils mit englumigen Gefäßen, teils mit abnorm erweiterten Endothelschläuchen. Die Chorangiomas sah er als eine primäre Plazentationsstörung, als eine durchgreifende Entwicklungsstörung des Zottenapparates im Sinne einer kapillären Hämangiomatose. Hiervon grenzte er zwei sekundäre Formen ab, die er als kompensatorische Reaktionen auf Durchblutungsstörungen in der Umgebung oder andere Reifungsstörungen der Plazenta mit Minderung der Durchblutung ansah. Er differenzierte die Angiomatose in einen Typ A, als eine herdförmige Veränderung mit maximaler sinusoidaler Umwandlung der Kapillaren und Ausbildung von Stoffwechselmembranen. Die Zotten sollten bei dieser Veränderung ebenfalls vergrößert sein. Bei der Angiomatose Typ B beschrieb er eine Hyperplasie des paravasalen Trunkusblastems, mit

- Ausbildung zahlreicher kurzer stark vaskularisierter Zottenzweige mit Stoffwechselmembranen (Kloos 1974).
- 1977 Caldwell und Mitarbeiter bezeichneten die Veränderung deskriptiv als eine „vaskuläre Anomalie der Plazentazotten mit erhöhtem Kapillargehalt“ (Caldwell et.al. 1977).
- 1984 erstmals war es Altshuler, der detaillierte Zahlenwerte zur Diagnose angab. Er definierte die Chorangiose als eine Veränderung bei der sich 10 oder mehr Gefäße pro Zottenquerschnitt finden und dies in 10 oder mehr Plazentazotten, die in unmittelbarer Nachbarschaft liegen, jedoch nicht in Nachbarschaft infarzierter oder ischämischer Areale. Danach zeigen regelhaft entwickelte terminale Plazentazotten des letzten Schwangerschaftstrimesters ca. 5 Gefäße pro Zotte (Altshuler 1984).
- 1996 Vogel unterteilte die Chorangiose in zwei Subtypen, abhängig von der Ausbildung synzytiokapillärer Membranen. Die Chorangiose Typ I ist hiernach eine meist herdförmig ausgebildete Zottenreifungsstörung mit überschießender Kapillarausstattung und mangelnder Differenzierung von synzytiokapillären Membranen im Chorionepithel. Es finden sich große und mittelgroße Zottendurchmesser. Hier zeigen sich in großer Zahl unregelmäßig dicht beieinander liegende Kapillaren mit wechselnd weiten Lichtungen. Dieser Subtyp findet sich gehäuft in Kombination mit Zottenreifungsretardierungen und Zottenreifungsarretierungen sowie beim insulinpflichtigen Diabetes mellitus mit Vaskulopathie. Die Ätiologie ist unklar. Die Chorangiose Typ 1 bedingt bei diffuser Ausbildung eine strukturell Einschränkung der Diffusionskapazität (Vogel 1996).
- Differentialdiagnostisch ist von der Chorangiose Typ 1 eine andere Form der Zottenreifungsstörung mit überstarker Kapillarausbildung, aber mit adäquater Differenzierung synzytiokapillärer Membranen abzugrenzen, nämlich die Chorangiose Typ II. Sie ist gekennzeichnet durch mittlere bis relativ schmale Zottendurchmesser, zahlreiche, dicht beieinanderliegende Kapillaren (über 10 pro Zottenanschnitt) und flaches Chorionepithel mit zahlreichen synzytiokapillären Membranen. Die Chorangiose Typ II deutete Vogel als eine kompensatorische Reaktion der spätfetalen Plazenta auf intervillöse Minderdurchblutung und Hypoxämie. Sie wurde demzufolge gehäuft beschrieben in Nachbarschaft herdförmiger chronischer Durchblutungsstörung, in Nachbarschaft einer Zottenstromafibrose und chronisch-proliferativer Perivillitis/Villitis, sowie in Assoziation mit einer Zottenunreife bei zeitlicher Übertragung (Vogel 1996).

Heute findet im deutschsprachigen Raum weitgehend die von Vogel 1996 eingeführte Klassifikation der Gefäßüberschußbildungen Verwendung (Vogel 1996).

8.1.2 Klinische Komplikationen bei der Chorangiose

Die Chorangiose korreliert signifikant mit perinatalen Todesfällen (39%) und Fehlbildungen (27%) (Keenan und Altshuler 1975, Pöge et.al. 1989).

Aufgrund des vermuteten Zusammenhanges zwischen der plazentaren Hypoxie und der Chorangiose wurden anhand fetaler Todesfälle bei gleichzeitigem Vorliegen einer Chorangiose zwei Studien durchgeführt. Diese im folgenden dokumentierten Untersuchungen beinhalten sowohl immunhistochemische Färbungen mit halbquantitativer Auswertung und Graduierung der Morphologie als auch morphometrische Untersuchungen an pathologisch verändertem und regelhaft entwickelten Plazentagewebe. Neben dem Versuch der Klärung eines möglichen Zusammenhanges zwischen einer Hypoxie und Hypervaskularisationen in der Plazenta versprachen diese Studien Aussagen hinsichtlich der Expression angiogener Wachstumsfaktoren in der frühen, bzw. mittleren Fetalzeit. Darüberhinaus betraf die in der Literatur geäußerte Vermutung eines Zusammenhanges zwischen der Hypoxie und der Entwicklung chorangiöser Veränderungen immer Plazenten der späten Fetalperiode. Im Folgenden wurden Todesfälle der frühen bzw. mittleren Fetalperiode untersucht, um zu klären, ob vergleichbare, evtl. reaktive, pathologische Veränderungen auch zu einem früheren Zeitpunkt zur Ausprägung kommen.

8.1.3 Expression von Wachstumsfaktoren bei Chorangiosen

Diffuse Chorangiose der 20. SSW

Der Fall einer minderwüchsigen fetalen Plazenta mit erhöhtem Gefäßgehalt, wechselnder Zottenbaumaufzweigung und stark erhöhter Proliferationsrate deutete auf eine bislang nie beschriebene Frühform einer Chorangiose hin und unterschied sich damit von allen bislang bekannten Formen von Hypervaskularisationen. Die Veränderung führte in der 20. SSW zum Tod des Feten.

Kasuistik:

26jährige IV. gravida, I. para. Intrauteriner Fruchttod, Ausstoßung der Frucht mit Cergem induziert. Vorausgegangen waren 6 Jahre zuvor die Spontangeburt eines gesunden Kindes, 3 Jahre zuvor eine Abruption sowie ein Jahr zuvor ein Spontanabort in der 10. SSW. Weitere Angaben zu den Vorschwangerschaften lagen nicht vor. Bis zum Nachweis des intrauterinen Fruchttodes verlief die Schwangerschaft unauffällig. Zur Obduktion gelangte ein hypotropher weiblicher Fetus (145g, 19,5 cm SFL) der rechnerisch 19 + 3 Schwangerschaftswoche. Die Obduktion ergab keine dysmorphen Stigmata oder Organfehlbildungen. Der Karyotyp lautete 46, XX, es fanden sich keine numerischen oder strukturellen Chromosomenanomalien.

Die Plazenta war hinsichtlich des Schwangerschaftsalters minderwüchsig (Gewicht 75g, Basalfläche 30qcm). Die Nabelschnur enthielt drei Gefäße. Fet und Plazenta waren ohne Entzündungszeichen.

Material und Methode:

Neben der Plazenta des Fallberichtes wurden vergleichend morphometrische Messungen an 20 ortholog gereiften Plazenten der 20. SSW sowie an 3 Plazenten der 25. SSW mit diagnostizierter Chorangiose Typ I durchgeführt.

Die Plazenten wurden in 5%igem Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. Folgende Färbungen wurden angefertigt: Hämatoxylin&Eosin, Trichromfärbung nach Masson-Goldner, Elastika van Giesson-Färbung. Immunhistochemische Untersuchungen wurden mit Antikörpern gegen das proliferationsassoziierte Zellzyklus-Antigen Ki-67 von Dianova (Verdünnung 1:40), dem Endothelmarker CD 31 von Dako (Verdünnung 1:100) sowie dem Antikörper gegen den Wachstumsfaktor VEGF von Dianova (Verdünnung 1:5) durchgeführt. Die immunhistochemischen Untersuchungen wurden mit der APAAP-Technik an entparaffinisierten 4µm dicken Schnitten durchgeführt.

Vergleichend gemessen wurden in allen Plazenten die Zahl der im Blickfeld vollständig erfaßten Plazentazotten (unabhängig vom Zottentyp), die Zahl der (quer- und längsgetroffenen) Gefäße innerhalb der Zotten sowie die Zahl an zusätzlich markierten Endothelzellen in jeweils 20 Blickfeldern bei 250-facher Vergrößerung. Verwendet wurde das Leica Mikroskop „Leica DMRB“. Für jede Meßreihe wurden Mittelwerte und Standartabweichungen ermittelt.

Aus den Mittelwerten wurden zwei Vaskularisationsquotienten gebildet (siehe Tabelle 1). Der erste Vaskularisationsquotient wurde aus der Gefäßanzahl (Gefäße mit Lumenbildung) / Zottenzahl / Blickfeld (VQ 1) bestimmt. Beim zweiten Quotienten wurde der Gefäßzahl noch

die Zahl der zusätzlich mit CD 31 markierten Endothelzellen (ohne Lumenbildung) hinzugefügt. Die Summe wurde dividiert durch die Zottenzahl / Blickfeld (VQ 2). Halbquantitativ wurde die Expression des Wachstumsfaktors innerhalb der Zotten bestimmt, als Maß galt die Intensität der Anfärbung mit dem Antikörper für VEGF.

Morphometrische Untersuchungsergebnisse:

Tabelle 1:

	Plazenta des Fallberichtes		Kontrollplazenten	Chorangiome
	schmale Zotten / plumpe Zotten (40-60µm) / (> 200µm)		n = 5 (20.SSW)	n = 3 (25. SSW)
Zottenzahl/Blickfeld	19,7 ⁺ /-4,2	8,4 ⁺ /-3,4	13,4 ⁺ /-2,2	3,7 ⁺ /-2,5
Zahl der Gefäße/ Zotte Ø	12,6 ⁺ /- 5,1	58,6 ⁺ /- 8,3	34,4 ⁺ /- 5,2	102,1 ⁺ /-8,1
Endothelzellen/Blickfeld Ø	205,5 ⁺ /- 15,5	60,1 ⁺ /- 6,3	87,9 ⁺ /- 4,4	27,5 ⁺ /- 6,2
Vaskularisationsquotient 1	0,6	7,0	2,6	27,6
Vaskularisationsquotient 2	11,0	14,1	9,1	35,0
Proliferierende Endothelzellen	+++	+	(+)	(+)

Numerische Werte für Zottenzahl/Blickfeld, Gefäße/Blickfeld und Endothelzellen/Blickfeld in Plazenten der mittleren Fetalperiode mit regulärer und gesteigerter Zottenvaskularisierung. Blickfelder bei 250 x Vergrößerung.

Mikroskopischer Befund:

Die Plazenta des Fallberichtes zeigte histologisch ein differierendes Bild. Einerseits fanden sich ungewöhnlich viele schmalkalibrige, verzweigte Zotten mit grobmaschigem Stroma und

hohem Gefäßgehalt (Abb. 5). Daneben fanden sich vergrößerte, plumpe Zotten mit vielen Kapillaren mit wechselnd weiten Lumina (Abb. 6). Synzytiokapilläre Membranen zeigten sich an keiner Stelle. Erkennbar waren in allen Zottenabschnitten ungeordnete Ansammlungen proliferierender Endothelzellen (Abb. 7). Hingegen zeigten die Plazenten mit Chorangiose eine nur geringe Zottenzahl, jedoch eine höhere Gefäßausstattung (Abb. 8). Die ortholog gereiften Vergleichsplazenten zeigten wenige isoliert liegende Endothelzellen und gleichförmig großen Kapillaren (Abb. 9). Die Expression des Wachstumsfaktors VEGF differierte zwischen den Untersuchungsgruppen nicht. Es zeigte sich eine vergleichbare Markierung sowohl der Endothelzellen und Fibroblasten des Stromas als auch der Trophoblastzellen (Abb.10).

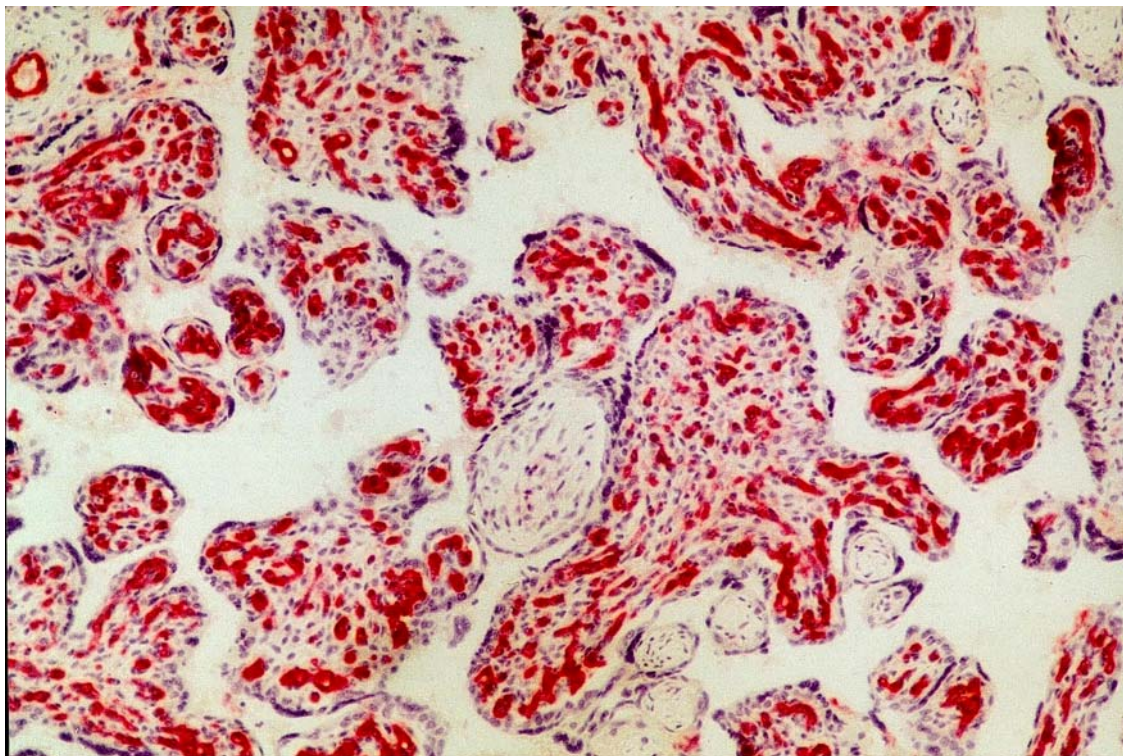


Abbildung 5:

Verstärkte Zottenbaumaufzweigung in einer Plazenta der 20. SSW mit hoher Zahl an markierten Endothelzellen. Immunhistochemie, CD 31, 100 x Vergr.

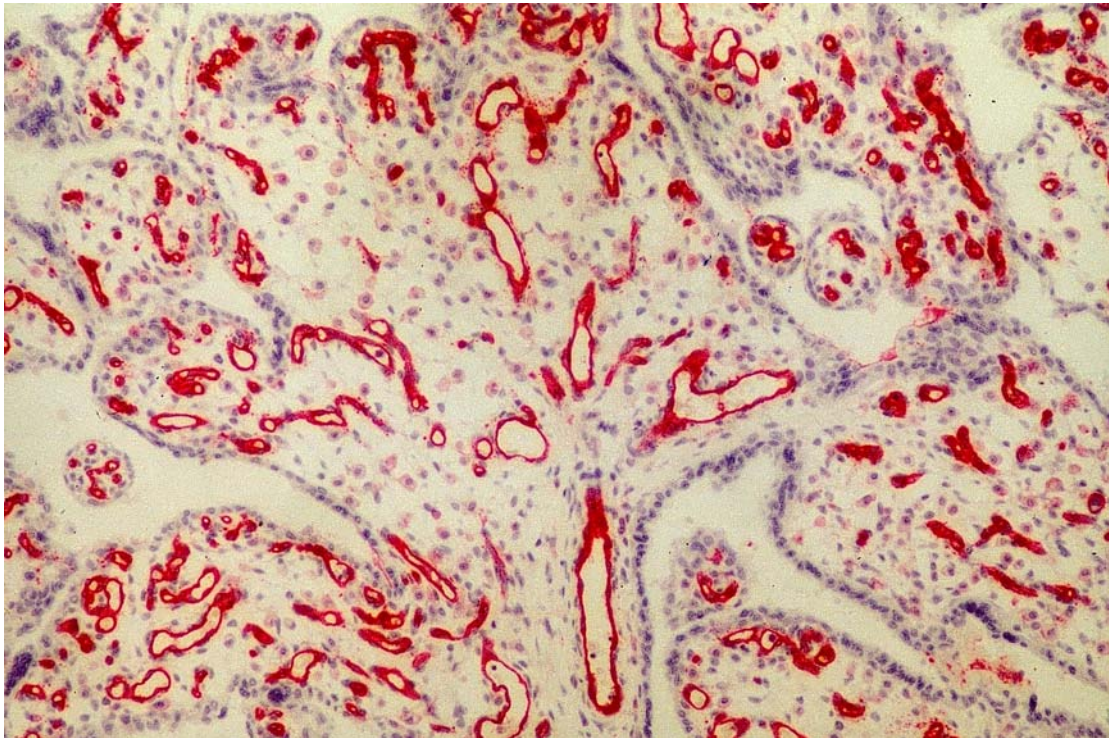


Abbildung 6:

Gleiche Plazenta wie Abb.1. Zahlreiche Blickfelder mit plumpen Zotten und zahlreichen Gefäßen. Immunhistochemie, CD 31, 100 x Vergr.

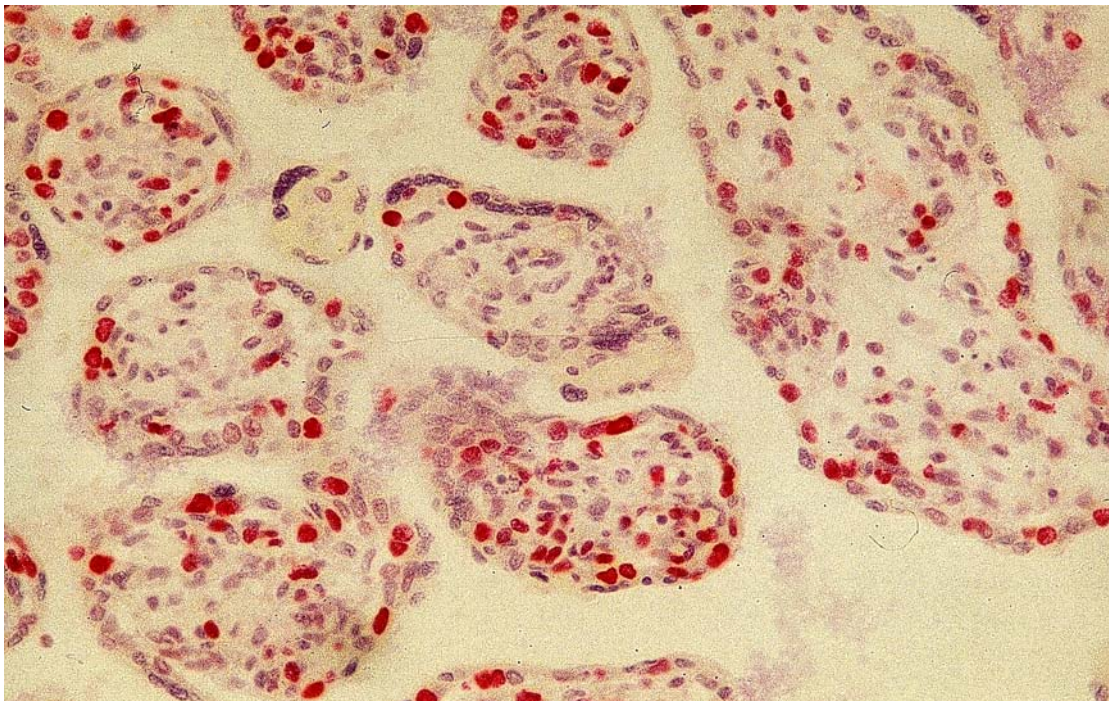


Abbildung 7:

Plazentazotten einer 20. SSW mit ungeordneten Gruppen proliferierender Endothelzellen im Zottenstroma. Oberflächlich proliferierende Trophoblastzellen. Ki-67, 200x Vergr.

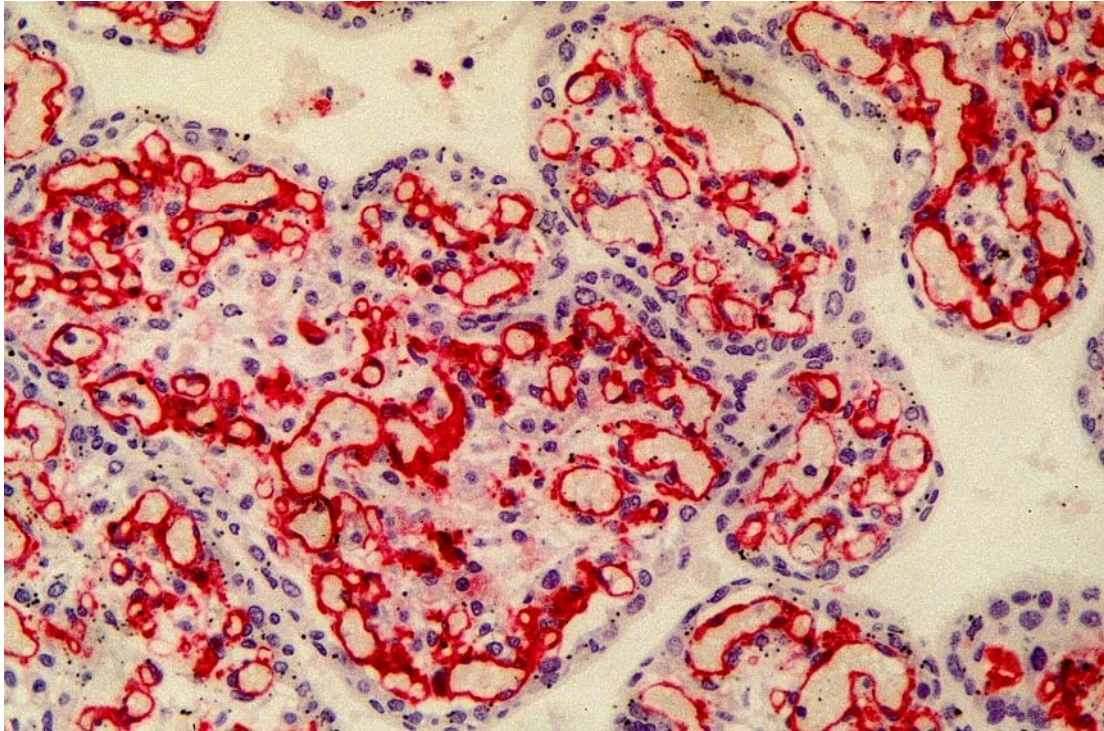


Abbildung 8:

Plazenta der 25. SSW mit Chorangiose. Geringe Zottenzahl, hohe Gefäßausstattung.
Immunhistochemie, CD 31, 200 x Vergr.

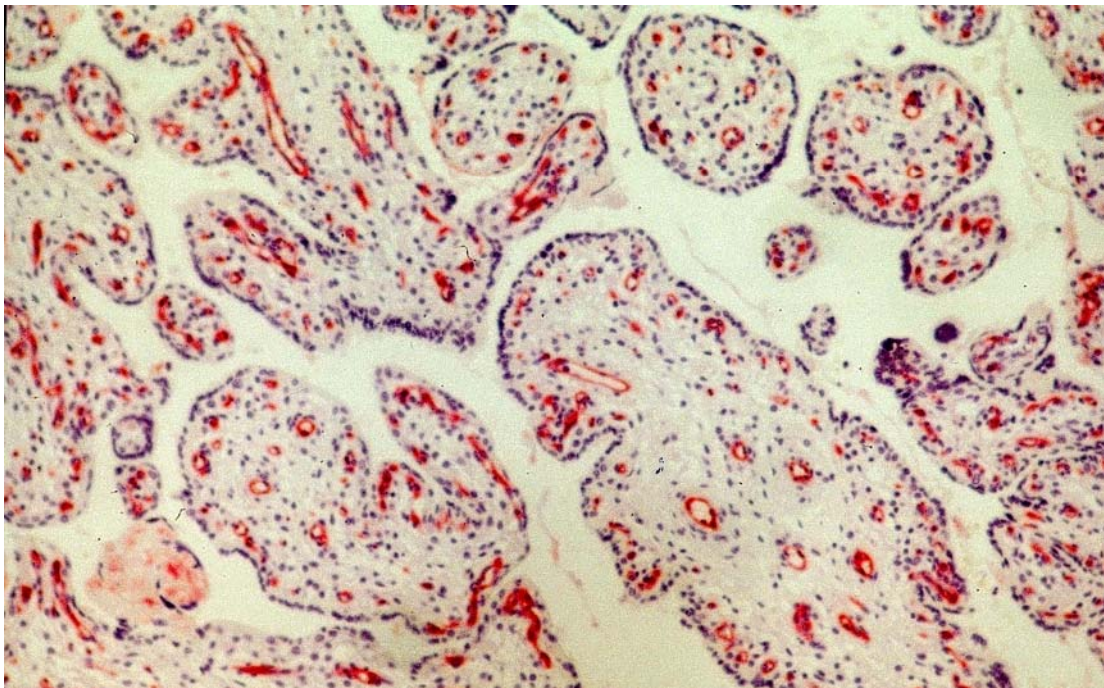


Abbildung 9:

Ortholog gereifte Plazenta der 20. SSW. Immunhistochemie, CD31, 100 x Vergr.

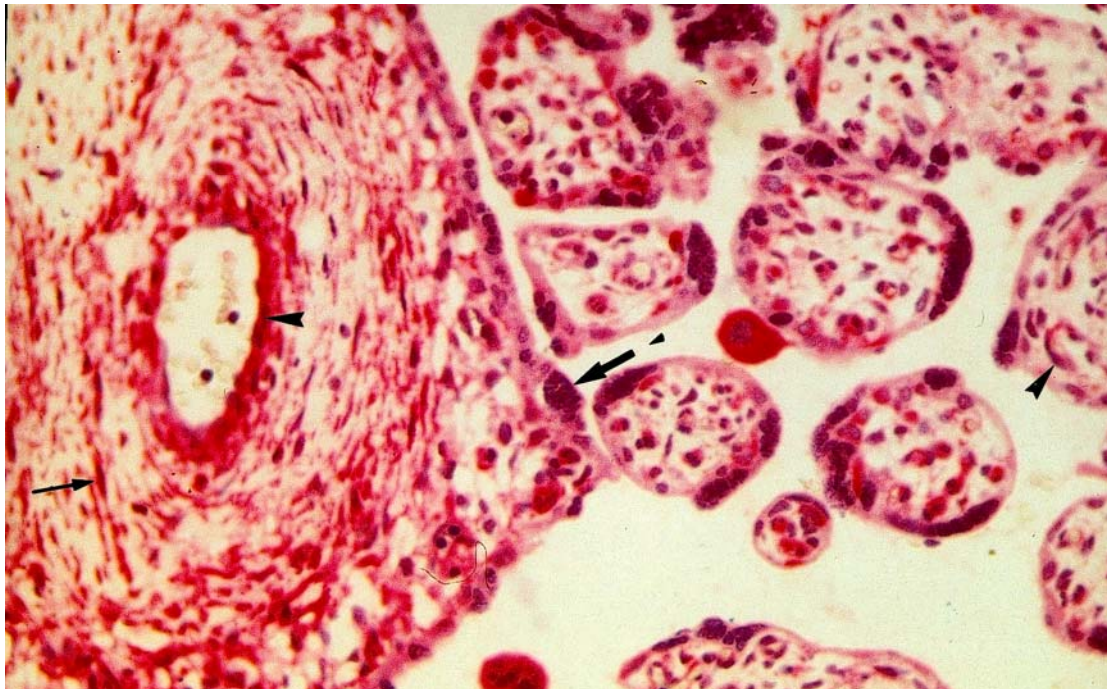


Abbildung 10:

Expression des Wachstumsfaktors VEGF in einer Plazenta der 20. SSW mit altersentsprechend starker Zottenbaumaufzweigung (rechts und mitte). Markierung zahlreicher Endothelzellen (▲), Trophoblastzellen (→) und Fibroblastzellen (→) mittels VEGF, 200x Vergr.

Auswertung der Meßergebnisse und Diskussion:

Herdförmig zeigt ein Verzweigungsgrad der Zotten und eine Zottenzahl pro Blickfeld, die deutlich über der altersentsprechenden Norm liegt. Daneben zeigen sich in Blickfeldern hypervaskularisierte übergroße, plumpe Zotten, welche an eine Chorangiose erinnern, ohne jedoch deren Gefäßzahl zu erreichen (siehe Tabelle 1). Innerhalb der Blickfelder mit vorzeitiger Aufzweigung (schmale Zotten) findet sich nur etwa 1/3 der normalen Gefäßzahl. Demgegenüber erkennt man ca. dreimal soviel CD 31 markierte Endothelzellen wie innerhalb der ortholog gereiften Plazenten.

Die Areale mit plumpen Zotten zeigen eine hohe Zahl an Gefäßen mit Lumenbildung. Diese Zahl ist etwa doppelt so hoch wie in ortholog gereiften Plazenten der 20. SSW, liegt jedoch unterhalb der Zahl bei Plazenten mit Chorangiose. Es zeigen sich in diesen Arealen deutlich weniger markierte Endothelzellen als in den vorzeitig aufgezwigten Zotten, jedoch mehr als bei der Chorangiose.

Diese Zahlen spiegeln sich in den ermittelten Vaskularisationsquotienten wieder. Bei Betrachtung der lumenbildenden Gefäße liegt der Normwert bei ortholog gereiften Plazenten der 20.SSW bei 2,6 Gefäßen pro Zotte. Die „normale„ Chorangiose zeigt hingegen im Durchschnitt 27,6 Gefäße pro Zotte. Im hier beschriebenen Fall fanden sich 0,6 Gefäße pro Zotte innerhalb der vorzeitig verzweigten Areale und 7,0 Gefäße pro Zotte innerhalb der Areale mit plumpen Zotten. Hier wird die Außergewöhnlichkeit der Veränderung und ihre Abweichung von der üblichen Klassifikation besonders deutlich.

Der halbquantitativ ermittelte Proliferationsgrad innerhalb der Zotten zeigt eine nur minimale Proliferation in den ortholog gereiften Plazenten und der Chorangiose, hingegen eine höhere Proliferation in der Plazenta des beschriebenen Falles, unabhängig von der vorhandenen Zottenbaumaufzweigung, wobei die vorzeitig verzweigten Anteile sowohl im Zottenstroma als auch im Chorionepithel Ki-67 positive Zellen in größerer Zahl darstellen.

Die dargestellte Plazenta stellt eine Form der Überschußbildung dar, wie sie bislang noch nie beschrieben wurde. Die in der gängigen Klassifikation von Vogel beschriebenen Chorangiösen stellen Veränderungen dar, in der eine gestörte Zottenaufzweigung kombiniert ist mit einem verstärkten Gefäßgehalt. Im vorliegenden Fall findet sich hingegen eine dem Gestationsalter entsprechende herdförmig überstürzte Zottenbaumaufzweigung mit wenigen lumenbildenden Gefäßen und einer hohen Zahl an Endothelzellen im Zottenstroma. In der Nachbarschaft finden sich chorangiöse Areale mit hoher Zahl an Endothelien.

Es besteht die Möglichkeit, daß es sich um die Frühform einer Chorangiose handeln könnte, mit verstärkter Kapillarsprossenbildung innerhalb aller Zottenabschnitte mit hoher proliferativer Aktivität. Diese wäre erklärbar bei einer präplazentaren Hypoxie des Gewebes. Die sich darstellende morphologisch vergleichbare Expression des Wachstumsfaktors VEGF in unauffälligen Plazenten und der beschriebenen Plazenta mit Hypervaskularisation (Abb. 7 und 8) scheint der gängigen Lehrmeinung zu widersprechen, soll doch eine Hypoxie ein starker Reiz einer VEGF-Expression sein, unter der es zu einer Endothelproliferation und zum Gefäßwachstum in der Plazenta mit folgender Hyperkapillarisation der Zotten kommt (Bacon et.al. 1984, Hinrichsen 1990, Hölzl et.al. 1974). Doch sollten die Möglichkeiten in Betracht gezogen werden, daß eine bereits maximale Expression von VEGF in der Plazenta vorliegen könnte, so daß eine durchaus vorhandene Expressionssteigerung mittels der angewandten Methode der halbquantitativen Betrachtung nicht zur Darstellung kommt.

Zudem wurden die von Kingdom durchgeführten Studien zur Einteilung der Hypoxien an Plazenten des III. Trimesters durchgeführt und sind deshalb möglicherweise nicht mit den hier untersuchten Plazenten des II. Trimesters vergleichbar.

Ob sich in dem hier beschriebenen Fallbericht zu einem späteren Zeitpunkt eine Chorangiome mit den oben beschriebenen Charakteristika ausgebildet hätte muß Spekulation bleiben, erscheint jedoch aufgrund der hohen Zahl an Endothelien in den stark verzweigten Zottenbaumabschnitten wahrscheinlich.

Studie der Expression von Wachstumsfaktoren an fetalen Todesfällen

Untersuchungsschwerpunkt dieser Studie war die Frage, ob Wachstumsfaktoren an der Bildung von Hypervaskularisationen in der fetalen Plazenta beteiligt sind. Diese Untersuchung wurde bereits publiziert und wird auf den folgenden Seiten als Sonderdruck abgebildet.

Fetaler Tod bei Gefäßfehlbildung der Plazenta. 4 ungewöhnliche Fälle und Pathogenese

*Fetal Death due to Vascular Malformation of the Placenta.
4 Unusual Cases and Pathogenesis*

Zusammenfassung

Fragestellung: Der intrauterine Fruchttod in der frühen Fetalperiode ist in der Regel auf Amnionentzündungen oder letale Fehlbildungen zurückzuführen und nur selten in Kombination mit einer Hypervaskularisation der Plazenta zu finden. Die Manifestation einer intrauterinen Anoxie im frühen Fetalalter muss als ungewöhnlich gelten, spricht sie doch dafür, dass bereits in einem frühen Entwicklungszeitpunkt eine Plazentainsuffizienz vorliegt. **Material und Methode:** Zur Klärung der Pathogenese wurden 4 Plazenten von intrauterin verstorbenen Feten der 14. bis 22. Schwangerschaftswoche mit abnorm hohem Gefäßgehalt bei gleichzeitiger Verzweigungsstörung untersucht. Die Plazenten wiesen Angiopathien, Reifungsstörungen oder Wachstumsstörungen auf. Alle Veränderungen führten zum intrauterinen Fruchttod, trotz gesteigerter Gefäßbildung in der Plazenta. Da jede Gefäßbildung eine Abhängigkeit von angiogenen Wachstumsfaktoren zeigt, wurde die Expression von VEGF sowie dessen Rezeptoren Flt-1 und KDR, des primären Fibroblasten-Wachstumsfaktors (bFGF) und Angiopoietin-1 untersucht. **Ergebnisse:** Immunhistochemisch zeigte sich eine kräftige Expression aller Wachstumsfaktoren in zahlreichen Zellkompartimenten der Plazentazotten, so in Trophoblastzellen, Hofbauerzellen und Endothelzellen. Somit sind alle untersuchten AK an der Gefäßentwicklung der Plazenta in der frühen Fetalperiode beteiligt. Unterschiede hinsichtlich der Expression der Wachstumsfaktoren in den Plazenten mit Hypervaskularisationen und den zur Kontrolle untersuchten regelhaft entwickelten Plazenten zeigten sich morphologisch nicht.

Abstract

Purpose: Intrauterine death in the early fetal periode is to be due more frequently to infection and lethal malformations and only rarely to pathological developmental conditions within the placenta. The manifestation of an intrauterine anoxia in the early fetal period must be considered as unusual, speaks it nevertheless for the fact that in an early point of development time a pronounced insufficiency of the placenta is already present. **Material and Methods:** Clarifying the pathogenesis, 4 placentas of intrauterine deceased fetus became 14. to 22. gestational week with abnorm high vascularity during simultaneous maturational arrest examines. The placentas indicated on the one hand angiopathies and growth disturbances, which led in the long run all to the obviously reactively increased container formation. The angiogenic growth always shows a dependency on growth factors and so we showed to the expression of VEGF as well as its receptors Flt-1 and KDR, primary fibroblastic growth factor (bfgf) and Angiopoietin-1 examines. **Results:** Immunohistochemically a strong expression of all growth factors pointed itself to numerous cells of the villous, thus in trophoblast cells, hofbauer cells and endothel cells. This makes clear that all examined antibodies are involved in the development of the early placenta period. Differences regarding the expression of the growth factors in the placentas with hypervascularisation and as the normal control placentas did not examine morphologically. **Conclusion:** It obviously concerns it an adjustment reaction of the villous to the hypoxia. In the early pregnancy the growth re-

Institutsangaben

Abteilung für Paidopathologie und Plazentologie, Klinikum Charité, Campus-Virchow-Klinikum, Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin

Korrespondenzadresse

Dr. med. Michael Guschmann · Abteilung Paidopathologie und Plazentologie, Institut für Pathologie, Charité, Campus-Virchow-Klinikum, Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin · Augustenburger Platz 1 · 13353 Berlin · E-mail: Michael.Guschmann@charite.de

Eingang Manuskript: 21.12.2001 · Eingang revidiertes Manuskript: 15.2.2002 · Akzeptiert: 18.2.2002

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2002; 62: 481 – 485 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0016-5751

Schlussfolgerung: Die gesteigerte Gefäßbildung ist offenbar als eine reaktive Anpassung der Zotten auf die fetale Hypoxie zu interpretieren. Als klinische Vorzeichen während der Fetalzeit können die intrauterine Wachstumsretardierung und pathologische Flow-Werte herangezogen werden.

Schlüsselwörter

Plazenta · Morphologie · Chorangiose · Wachstumsfaktoren

tardation or pathological flow values must be interpreted as warning signals.

Key words

Placenta · Morphology · Chorangiosis · Growth factors

Einleitung

Gründe für den intrauterinen Fruchttod in der frühen Fetalperiode sind zumeist Amnionentzündungen, Implantationsschäden oder letale Fehlbildungen des Fetus. Ein abnormer Gefäßgehalt in der Plazenta der frühen Fetalperiode gilt als Rarität und scheint – verfolgt man die Literatur zum Thema – kein erwähnenswerter Grund für den frühen fetalen Tod zu sein [1–4]. Neben Plazentabildungsstörungen und Zottenreifungsstörungen mit mangelnder Gefäßausstattung finden sich lokalisierte oder diffuse Hypervaskularisationen der Zotten, so beim Chorangiom oder den Chorangiosen. Bislang wurden diese Veränderungen ausschließlich in der Spätschwangerschaft in Zusammenhang mit dem präpartalen Tod beschrieben [1–3,5]. Im vorliegenden Bericht wird die unterschätzte Gefahr, die von diesen Veränderungen ausgeht, anhand von vier Fällen der frühen Fetalperiode beschrieben. Die Feten verstarben zwischen der 14. und 22. Schwangerschaftswoche. Pathogenetisch fanden sich differierende morphologische Befunde innerhalb der Plazenten, die in ihrer Auswirkung zum gleichen Ergebnis führten, zur offenbar reaktiven Entwicklung einer Hypervaskularisation, einer so genannten Chorangiose. Zum Versuch der Klärung der Pathogenese wurden immunhistochemische Untersuchungen zur Expression von angiogenen Wachstumsfaktoren durchgeführt.

Kasuistiken

1. Fall

30-jährige XI. gravida, VI. para; Missed abortion in der rechnerisch 14. SSW, sonographisch einer 12. SSW entsprechend. Das übersandte Abortmaterial von insgesamt 62 g wurde histologisch untersucht. In der chorionalen Deckplatte fanden sich mehrfach thrombosierte Allantoisgefäße. Der Zottenbaum war ungleichmäßig verzweigt mit zahlreichen plumpen Zotten mit grobmaschigem Stroma und überhöhtem Gefäßgehalt ohne Nachweis von synzytiotrophischen Membranen. Der Obduktion des Feten wurde von Seiten der Kindseltern nicht zugestimmt. *Die Diagnose lautet:* Deckplattenthrombose und Frühform einer Chorangiose.

2. Fall

26-jährige II. gravida; Infans mortuus in der 20. SSW. Die übersandte Plazenta war minderwüchsig und zeigte histologisch unregelmäßig gestaltete Zotten mit überschießender Kapillarausstattung, bei weit über 10 Kapillaren pro Zotte (Abb. 1). Die Gefäße lagen unregelmäßig dicht beieinander mit wechselnd weiter Lichtung. Autopsisch fand sich ein hypotropher weiblicher Fet mit Zeichen der intrauterinen Anoxie. *Die Diagnose lautet:* Min-

derwüchsige Plazenta mit ausgedehnter chorangiomatöser Gefäßhyperplasie.

3. Fall

23-jährige I. gravida; Spontanabort bei Fruchtblasenprolaps in der 21. SSW; histologisch keine Entzündungszeichen an Plazenta, Eihaut oder Nabelschnur. Das Zottenwerk war unregelmäßig verzweigt und wies überwiegend übergroße plumpe und teils tatenförmige Zotten auf, mit flachem einschichtigem Chorionepithel und grobmaschigem embryonalem Stroma. Zahlreiche Zotten zeigten einen stark erhöhten Gefäßgehalt (Abb. 2). Der hypotrophe Fet wies keine Fehlbildungen oder dysmorphe Merkmale auf. *Die Diagnose lautet:* Frühform einer Zottenreifungsarretierung mit chorangiomatöser Gefäßhyperplasie.

4. Fall

36-jährige IV. gravida, III. para; intrauteriner Fruchttod in der 22. SSW. Histologisch zeigte sich eine unregelmäßig breite chorale Deckplatte. Nahezu sämtliche Deckplattengefäße sowie die Gefäße der deckplattennahen Stammzotten zeigten eine teils komplette bindegewebige Obliteration der Gefäßlichtung, teils auch Gefäße mit Einblutungen in Intima und Media. Das angrenzende Zottenwerk wies einerseits Plazentazotten mit Stroma-fibrose auf, vielfach jedoch Zotten mit Vermehrungen und dichter Lagerung schmalkalibriger Blutgefäße, teilweise bandförmig aufgereiht (Abb. 3 und 4). Autopsisch zeigte der Fet Körpermaße, die deutlich unterhalb der 22. SSW lagen, sowie eine Nabelschnurumschlingung um den Hals. *Die Diagnose lautet:* Plazenta mit Endangiopathia obliterans und hämorrhagischer Endovaskulopathie, einer konsekutiven Zottenstromafibrose sowie einer fokalen chorangiomatösen Gefäßhyperplasie.

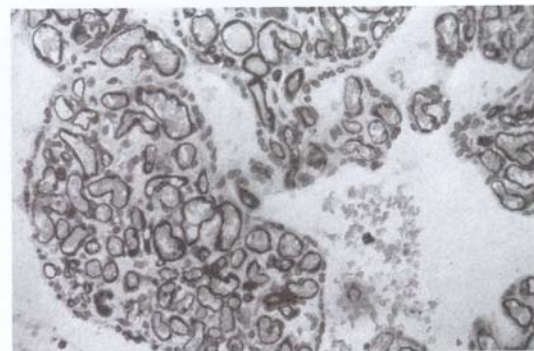


Abb. 1 Plazenta der 20. SSW. Plumpe Zotten mit überhöhter Gefäßausstattung. CD 31, 200 ×.



Abb. 2 Plazenta der 21. SSW. Unregelmäßige Zottenverzweigung mit übergroßer und tatenförmiger Zotte. Diese mit stark erhöhtem Gefäßgehalt. H&E, 25 ×.

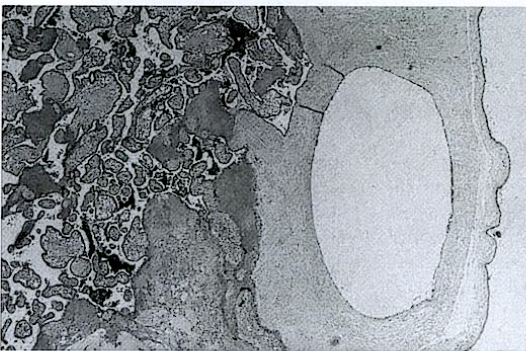


Abb. 3 Plazenta der 22. SSW mit regelrechter chorialer Deckplatte. Weitlumiges Allantoisgefäß (rechts), unauffälliges Zottenwerk (links).

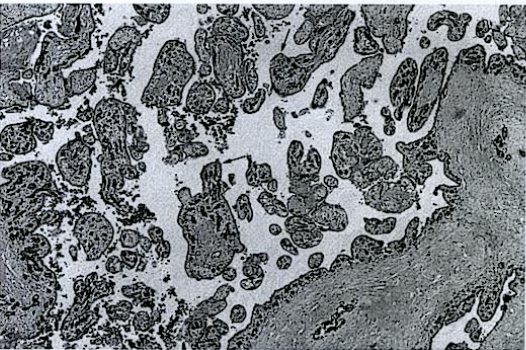


Abb. 4 22. SSW. Plazenta mit ausgeprägter Endangiopathia obliterans mit englumigen Gefäßlichtungen (rechts unten). Verstärkte Gefäßbildung im Randbereich zahlreicher Plazentazotten (↑). H&E, 50 ×.

Guschmann M. Fetalier Tod bei ... Geburtsh Frauenheilk 2002; 62: 481–485

Material und Methode

Plazentagewebe der vier besprochenen Fälle sowie 10 Kontrollplazenten der rechnerisch 12.–22. SSW wurden in 4%igem gepuffertem Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. H&E-sowie Trichrom-Färbung nach Masson Goldner wurden angefer-

tigt. In pathologisch veränderten Zottenabschnitten wurde die Zahl der Zottengefäße bei unten genannter Vergrößerung nach Anfärbung mit dem Endothelzellmarker CD 31 ausgezählt. Die immunhistochemischen Untersuchungen wurden mit der APAAP-Technik an entparaffinisierten 4 µm dicken Schnitten durchgeführt. Verwendet wurden weiterhin der monoklonale Antikörper gegen den Wachstumsfaktor VEGF (Dianova, Verdünnung 1:5), gegen die VEGF-Rezeptoren Flt-1 und KDR (= Flk-1) (Santa Cruz Biotechnology, Verdünnung 1:100), den primären Fibroblasten-Wachstumsfaktor, bFGF, (Dianova, Verdünnung 1:5), den AK Angiopoietin-1 (Santa Cruz Biotechnology, Verdünnung 1:100). Die immunhistochemischen Untersuchungen erfolgten halbquantitativ. Die Messungen wurden bei 250facher Vergrößerung mittels des Leica Mikroskops „Leica DMRB“ durchgeführt.

Graduierung

Zur Objektivierung der immunhistochemischen Untersuchungen der AK gegen Wachstumsfaktoren wurde graduert zwischen „negativ“ bis „kräftig“, abhängig von der Zahl der positiv markierten Zellen sowie der Intensität der Färbereaktion der einzelnen Zelle. Es wurde wie folgt definiert: negativ, keine positiven Zellen; wenig, 10–30% der Zellen zeigen eine geringe bis maximal mittelgradige Färbereaktion; mittelgradig, 30–60% der Zellen zeigen eine mittelgradige Färbereaktion und/oder 10–30% der Zellen zeigen eine kräftige Färbereaktion; kräftig, über 60% der Zellen zeigen eine kräftige Färbereaktion.

Ergebnisse

In allen vier dargestellten Fallberichten wiesen die pathologisch veränderten Zotten mehr als zehn Kapillaren auf (vgl. Abb. 1, 2 und 4).

Sowohl die Kontrollplazenten als auch die Plazenten der untersuchten Fälle wiesen ein gleichartiges Expressionsmuster der Wachstumsfaktoren auf. Es zeigte sich eine kräftige Expression von VEGF sowie dessen Rezeptoren Flt-1 und Flk-1 (KDR) in die Zotten überkleidenden Zyto- und Syncytiotrophoblasten sowie in Hofbauerzellen (Makrophagen der Plazentazotten) und Endothelzellen (Abb. 5).

Die immunhistochemische Untersuchungen wiesen eine kräftige Expression des primären Fibroblasten-Wachstumsfaktors (bFGF) in über 60% der Endothelzellen und Hofbauerzellen aller untersuchten Plazenten auf. Die Expression von Angiopoietin-1 in Zyto- und Syncytiotrophoblastzellen fiel in allen untersuchten Proben gleichermaßen positiv aus. Es fand sich eine mittelgradige bis kräftige Expression dieses Wachstumsfaktors in 30–60% der Trophoblast-, Hofbauer- und Endothelzellen.

Diskussion und Interpretation der Ergebnisse

Neben isolierten Gefäßüberschussbildungen im Sinne des Chorangioms wurden und werden in der späten Schwangerschaft (III. Trimenon) Formen der Hypervaskularisation in Form von Chorangiomen beschrieben [1–3, 6]. Hierbei handelt es sich um diffus auftretende Zottenreifungsstörungen mit Vermehrung von Zottengefäßen. Als oberer Grenzwert gelten 10 Blutgefäße

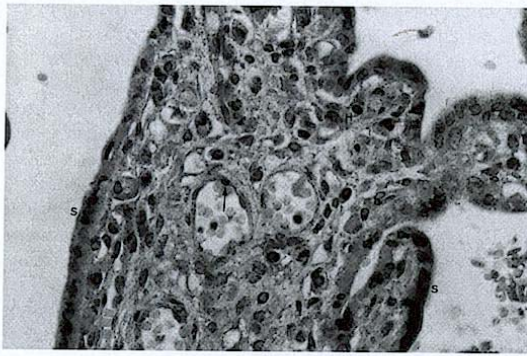


Abb. 5 Plazenta der 22. SSW mit Expression des angiogenen Wachstumsfaktors VEGF in Syncytiotrophoblastzellen (S), Hofbauerzellen (H) und Endothelzellen (T). VEGF, 400 ×.

pro Zotten [1,6,7]. Aufgrund der Seltenheit dieser Veränderungen in der frühen Fetalzeit, finden diese Veränderungen in der Literatur keinerlei Erwähnung.

In den oben beschriebenen Fällen zeigten sich Veränderungen in Kombination mit einer Verzweigungsstörung des Zottenwerkes. Es fanden sich plumpe Zotten bei hohem Gefäßgehalt. Die Blutfülle der Zotten war nicht mit einer Blutstauung zu erklären, wie sich durch eine Auszählung der Zahl der Blutgefäße belegen ließ. Eine Anzahl von mehr als zehn Kapillaren gilt zweifelsfrei als pathologischer Gefäßgehalt [1,6,7]. Damit konnte eine rein stauungsbedingte Veränderung des Gefäßbaumes mit scheinbarer Chorangiome ausgeschlossen werden, wobei in diesem Fall auch eine massive Blutfülle der Gefäße zu erwarten gewesen wäre. Auch dieses Merkmal war nicht nachweisbar, im Gegensatz zeigten zahlreiche Kapillaren häufig ein enges schlitzförmiges Lumen und waren letztlich nur durch den Einsatz eines die Endothelzellen markierenden AK als solche detektierbar.

In einigen Fällen zeigten sich Wachstumsstörungen bzw. eine Angiopathie der Deckplattengefäße. Hieraus resultierten die Hypotrophie als auch die fetale Hypoxie mit dem nachfolgenden intrauterinen Tod. Die Ursache der überhöhten Vaskularisierung der Plazentazotten sowie deren Regulationsmechanismen sind unklar und dürften sich im II. Trimenon entwickeln und im III. Trimenon manifest werden, da zu diesem Zeitpunkt das zunehmende Wachstum des Feten einen stetig höheren Sauerstoffbedarf erforderlich machen [3,6]. Auf dem Boden der Ausführungen von Kingdom und Kaufmann 1997 wären die von uns beschriebenen Veränderungen am ehesten in die Gruppe der postplazentaren Hypoxie einzugruppieren, bei welcher regelhaft oxygeniertes mütterliches Blut den intervillösen Raum perfundiert, eine suffiziente Oxygenierung jedoch aufgrund distaler Veränderungen unterschiedlicher Ursache nicht möglich ist [8]. Bei der präplazentaren Hypoxie hingegen wäre eine maternale Anämie, bei der uteroplazentaren Hypoxie eine Perfusionsstörung des Intervillosums als Ursache anzusehen [8]. Die von Kingdom und Kaufmann vorgenommene Einteilung lässt sich jedoch nicht zwanglos auf unsere Verhältnisse übertragen, da die Autoren, wie einleitend bereits angesprochen, in ihrem Artikel weitgehend von den möglichen Veränderungen in der Plazenta der späten Fetalperiode ausgehen [8].

Die Manifestation einer intrauterinen Anoxie im frühen Fetalalter muss als ungewöhnlich gelten, spricht sie doch dafür, dass bereits in einem frühen Entwicklungszeitpunkt eine ausgeprägte Plazentainsuffizienz vorliegt, die den Bedarf eines Feten in der frühen Fetalperiode nicht zu decken in der Lage ist [3,6,9]. Dies bedarf einer pathogenetischen Deutung der einzelnen Fälle. Während aus der Deckplattenthrombose und der Endangiopathia obliterans (Fälle 1 und 4) Zirkulationsstörungen im nachgeschalteten Zottenbereich mit der Folge einer akuten oder chronischen (postplazentaren) Hypoxie resultieren, handelt es sich bei der Zottenreifungsarretierung sowie dem Plazentaminderwuchs um Anlagestörungen bzw. Reifungsstörungen (Fälle 2 und 3) [3,6]. Allen vier Fällen ist gemein, dass es zu einer verminderten Oxygenierung des fetalen Blutes kommt. Benirschke wies kürzlich darauf hin, dass hypoxische Bedingungen einen Stimulus darstellen, der zur exzessiven Bildung von Kapillaren führt, wobei Wachstumsfaktoren, wie etwa VEGF, möglicherweise eine Rolle spielen [10]. Es stellte sich daher die Frage, ob die nachweisbare Hyperkapillarisation eine rein reaktive Veränderung auf die Hypoxie darstellte, vergleichbar der Ausbildung von Umgehungskreisläufen in betroffenen Bereichen bei arteriellen Verschlusskrankheiten, oder ob angiogene Wachstumsfaktoren für die verstärkte Gefäßbildung verantwortlich sind.

Die Angiogenese ist ein Prozess, der sowohl physiologisch (z. B. periovulatorisch) als auch unter pathologischen Bedingungen (Tumorangiogenese, Endometriose) abläuft und abhängig ist von Wachstumsfaktoren sowie den entsprechenden Rezeptoren stellen innerhalb der Gewebe [11–14]. Zahlreiche Wachstumsfaktoren mit Einfluss auf die Angiogenese ließen sich in den letzten Jahren in der Plazenta nachweisen [15,16]. Untersuchungen mit dem Wachstumsfaktor VEGF sowie dessen Rezeptoren Flt-1 und KDR erschienen sinnvoll, da VEGF einen wichtigen Wachstumsfaktor für die Gefäßentwicklung darstellt und bereits in Trophoblastzellen nachzuweisen war [16–23].

Als Endothelzellmitogener Wachstumsfaktor wurde der primäre Fibroblastenwachstumsfaktor (bFGF) identifiziert. Er ist ein angiogener Faktor, unter dessen Wirkung es in Organen und Tumoren zur Proliferation der Gefäßzellen und zum Zellwachstum kommt. bFGF entfaltet seine Wirkung als intrazellulärer Botenstoff. Exprimiert wird bFGF in der Plazenta von Endothelzellen, Fibroblasten, daneben von Langerhans-Zellen, einschließlich der sich entwickelnden Zytotrophoblastzellen [24–27].

Zudem wurde Angiopoietin-1 in die Studie einbezogen, da dieses in einer zeitlich späteren Phase der Gefäßentwicklung zum Tragen kommt, in einer Phase, in der bereits Gefäße entwickelt sind [28,29]. Im Unterschied zu VEGF und bFGF zeigen Embryonen mit Störungen des Angiopoietin-Systems ein Fehlen der regelhaften Ausbildung eines Kapillarnetzes im Gewebe. Dies deutet darauf hin, dass Reifung und Stabilität der Gefäße beeinflusst werden. Angiopoietin-1 wurde in Endometriumzellen und in Zyto- bzw. Syncytiotrophoblastzellen nachgewiesen, so dass die geplanten Untersuchungen innerhalb der Plazenten aussagefähige Ergebnisse erwarten ließen [28,29].

Die immunhistochemischen Untersuchungen zeigten eine kräftige Expression aller Wachstumsfaktoren in zahlreichen Zellkompartimenten der Plazentazotten, so in Trophoblast-, Hofbauer- und Endothelzellen. Dies macht deutlich, dass alle unter-

suchten AK an der physiologischen Gefäßentwicklung der Plazentagefäße in der frühen Fetalperiode beteiligt sind. Unterschiede hinsichtlich der Expression der Wachstumsfaktoren in den Plazenten mit Hypervaskularisationen und den regelhaft entwickelten Plazenten zeigten sich jedoch nicht. Die morphologischen Befunde lassen mehrere Schlüsse zu. Einerseits könnte schon unter normalen Bedingungen eine maximale Expression vorliegen, die trotz (hypoxischen?) Stimulus keine morphologische Steigerung mehr zeigt. Die Stimulation könnte auch durch nicht untersuchte Wachstumsfaktoren ausgelöst werden oder mit der gewählten Methodik nicht zur Darstellung kommen. Zudem könnte die überschießende Gefäßbildung von der Expression der Wachstumsfaktoren unabhängig sein. Auch hier würde sich jedoch die Frage nach dem Regulationsmechanismus stellen. Unabhängig von dieser Frage handelt es sich offenbar um eine gleichartige Anpassungsreaktion der Zotten auf verschiedene Veränderungen, die eine Hypoxie zur Folge haben. Ziel der Anpassungsreaktion ist es, die Oxygenierung des Blutes zu erhöhen, um den Bedürfnissen des heranwachsenden Kindes gerecht zu werden.

Die Veränderungen in den beschriebenen Plazenten stellen Formen der Überschussbildung dar, wie sie – meiner Kenntnis nach – bislang noch nie in diesem Entwicklungsalter beschrieben wurden. Ob sich in den beschriebenen Fallberichten bei Überleben der Feten zu einem späteren Zeitpunkt (im II. oder III. Trimenon) eine Chorangiome mit den klassischen Charakteristika ausgebildet hätte, muss Spekulation bleiben, erscheint jedoch denkbar.

Als klinische Vorzeichen eines entsprechenden Prozesses während der Fetalzeit kann allein der unspezifische Hinweis der intrauterinen Wachstumsretardierung herangezogen werden, der als Warnsignal gedeutet werden muss.

Fazit für die Praxis

Neben ascendierenden Amnionentzündungen und letalen Fehlbildungen können in seltenen Fällen auch Reifungsstörungen, Angiopathien und Wachstumsstörungen den plötzlichen und frühen intrauterinen Tod bewirken, und dies trotz Kompensationsversuchs der Plazenta mit Hypervaskularisation des Zottenbaumes. Klinischer Anhaltspunkt für Störungen in fetoplazentarer Funktion ist häufig einzig die Wachstumsretardierung des Kindes.

Danksagung

Dank gilt unserer Fotografin Fr. G. Krantz für die Anfertigung der Abbildungen.

Literatur

- ¹ Altshuler G. Chorangiomas. Arch Pathol Lab Med 1984; 108: 71–74
- ² Becker V. Kreislaufstörungen und Gefäßerkrankungen. In: Becker V, Schiebeler TH, Kubli F. Die Plazenta des Menschen. Stuttgart, New York: Thieme Verlag, 1981
- ³ Benirschke K. Three-dimensional aspects of villous maldevelopment. In: Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the Human Placenta. 3rd ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1995

- ⁴ Steiner E, Hofmann M, Weikel W, Beck T, Brockerhoff P. Wiederholungsrisiko der Plazentainsuffizienz aus klinischer und morphologischer Sicht. Geburtsh Frauenheilk 2001; 61: 285–289
- ⁵ Deuschle P, Bersch W, Dürselen R. Unklarer Plazentatumor – Chorangioblastom. Geburtsh Frauenheilk 2001; 61: 897–899
- ⁶ Vogel M. Pathologie der Plazenta der mittleren und späten Schwangerschaft. In: Vogel M. Atlas der morphologischen Plazentadiagnostik. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1996
- ⁷ Kloos K, Vogel M. Keimtopathologie der Pränatalperiode. In: Kloos K, Vogel M. Pathologie der Perinatalperiode. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1974
- ⁸ Kingdom JCP, Kaufmann P. Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia. Placenta 1997; 18: 613–621
- ⁹ Kaufmann P, Kohnen G, Kosanke G. Wechselwirkungen zwischen Plazentamorphologie und fetaler Sauerstoffversorgung. Gynäkologe 1974; 26: 16–23
- ¹⁰ Benirschke K. Recent trends in chorangiomas, especially those of multiple and recurrent chorangiomas. Pediatr Dev Pathol 1999; 2: 264–269
- ¹¹ Folkman J, Haudenschild C. Angiogenesis in vitro. Nature 1980; 288: 551–556
- ¹² Kemp B, Classen-Linke I, Schlehe B, Beier HM, Rath W. Spielt VEGF bei den zyklischen Zervixveränderungen eine Rolle? Geburtsh Frauenheilk 2001; 61: 671–675
- ¹³ Wheeler T, Elcock CL, Anthony FW. Angiogenesis and the placental environment. Placenta 1995; 16: 289–296
- ¹⁴ Mueller MD, Dreher E, Taylor RN. Auf der Spur eines Rätsels: Angiogenese und Endometriose. Geburtsh Frauenheilk 2000; 60: 585–593
- ¹⁵ Jackson MR, Carney EW, Lye SJ, Ritchie JWK. Immunolocalisation of two angiogenic factors (PDECDF and VEGF) in human placental villi throughout gestation. Placenta 1992; 13: A27
- ¹⁶ Heits F, Wiedermann GJ, Jelkmann W. Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor VEGF stimuliert die Angiogenese im Guten wie im Bösen. Dtsch med Wschr 1998; 123: 259–265
- ¹⁷ Shiraishi S, Nakagawa K, Kinukawa N, Nakano H, Sueishi K. Immunohistochemical localization of vascular endothelial growth factor in the human placenta. Placenta 1996; 17: 111–121
- ¹⁸ Hatva E, Böhlting T, Jääskeläinen J, Persico MG, Haltia M, Atlitalo K. Vascular growth factors and receptors in capillary hemangioblastomas and hemangiopericytomas. Am J Pathol 1996; 148: 763–775
- ¹⁹ Mustonen T, Alitalo K. Endothelial receptor tyrosine kinases involved in angiogenesis. J Cell Biol 1995; 129: 895–898
- ²⁰ Winther H, Ahmed A, Dantzer V. Immunohistochemical localization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its two specific receptors, Flt-1 and KDR, in the porcine placenta and non-pregnant uterus. Placenta 1999; 20: 35–43
- ²¹ Shore VH, Wang TH, Wang CL, Torry RJ, Caudle MR, Torry DS. Vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in isolated human trophoblast. Placenta 1997; 18: 657–665
- ²² Karimu AL, Burton GJ. Short communication: Human term placental capillary endothelial cell specialization: A morphometric study. Placenta 1995; 16: 93–99
- ²³ Park JE, Chen HH, Winer J, Houck KA, Ferrara N. Placenta growth factor. J Biol Chem 1994; 269: 25,646–25,654
- ²⁴ Hunt JS. Macrophages in human uteroplacental tissues: A review. Am J Reprod Immunol 1989; 21: 119–122
- ²⁵ Ahmed A. Heparin-binding angiogenic growth factors in pregnancy – a review. Trophoblast Res 1997; 10: 215–258
- ²⁶ Cattini PA, Nickel B, Bock M, Kardami E. Immunolocalisation of basic fibroblast growth factor (bfgf) in growing and growth-inhibited placental cells: A possible role for bfgf in placental cell development. Placenta 1991; 12: 341–352
- ²⁷ Hamai Y, Fujii T, Yamashita T, Kozuma S, Okai T, Taketani Y. Evidence for basic fibroblast growth factor as a crucial angiogenic growth factor, released from human trophoblasts during early gestation. Placenta 1998; 19: 149–155
- ²⁸ Krikun G, Schatz F, Finlay T, Kadner S, Mesia A, Gerrets R, Lockwood CJ. Expression of Angiopoietin-2 by human endometrial endothelial cells: Regulation by hypoxia and inflammation. Biochem Biophysical Res Communication 2000; 275: 159–163
- ²⁹ Otani A, Takagi H, Koyama S, Matsumura M, Honda Y. Expression of Angiopoietins and Tie2 in human choroidal neovascular membranes. Inv Ophthalmol Vis Sci 1999; 40: 1912–1920

8.2 Chorangiom/Chorangiomatose

Chorangiome sind seltene hamartomatöse Raumforderungen der Plazenta. Sie gelten als Fehldifferenzierungen des ortsständigen Gewebes, ausgehend vom plazentaren Gefäß- und Bindegewebe (Becker et.al. 1981, Benirschke 1999, Dienst 1903, Dunn 1959, Fox 1966, 1967 und 1987 Hörmann 1958 und 1965, Schultz-Hetzel 1978, Scott 1924, Vogel 1996). Histologisch bestehen die von Chorionepithel überzogenen Tumoren aus Kapillaren und Bindegewebe, die in unterschiedlichem Mischungsverhältnis zueinander stehen (Arnholdt et.al. 1991, Dörste 1975, Lifschitz-Mercer et.al. 1989, Marchetti 1939, Mesia et.al. 1999, Siddall 1924). Sie werden ab dem zweiten Schwangerschaftsdrittel beobachtet und können zu erheblichen Schwangerschaftskomplikationen führen (Benirschke 1999, Froehlich und Fujikura 1971, Wallenburg 1971).

Chorangiome representieren eine scheinbar exzessive Proliferation von Blutgefäßen und Bindegewebe in der Plazenta (Benirschke 1999). Sie bestehen aus zumeist schmalen Blutgefäßen, die eingebettet sind in das bindegewebige Stroma tumorartig verbreiteter Plazentazotten. Die Angiome werden über die fetale Zirkulation perfundiert (Benirschke 1999). Chorangiome sind meist mikroskopisch klein, einzelne Fallberichte mit großen Tumoren existieren jedoch (DeCosta et.al. 1956, Schulz-Hetzel 1978). So berichtete Arodi von einer 1500g schweren Plazenta mit multiplen 8 - 10cm großen angiomatösen Knoten (Arodi et.al. 1985). Weitere Übersichtsarbeiten wurden von Siddall und Marchetti erstellt (Siddall 1924, Marchetti 1939).

Soweit sich in der Literatur Angaben zur Lokalisation der Chorangiome finden lassen, überwiegen an der fetalen Seite der Plazenta gelegene Tumoren (Wolff 1927, Kühnel 1933). Bereits in der frühen Literatur finden sich jedoch einzelne Beschreibungen von Tumoren an der maternalen Seite der Plazenta (Labhard 1904, Ravano 1908, Hauser 1911).

Die Meinungen hinsichtlich der Genese der tumorartigen Veränderung differieren stark. Die von Beneke stammende Bezeichnung Chorangiom, bzw. als synonym Chorioangiom für diese Neubildung ist wegen der vaskulären Komponente und der unterschiedlichen Prädominanz der Einzelelemente allgemein üblich. Werden Chorangiome auch als kapillare Angiome des Zottenstromas verstanden, stellen sie formalgenetisch Hamartome des Zottenbindegewebes dar (Beneke 1900, Albertini 1955).

Häufig finden sich innerhalb der Chorangiome degenerative Veränderungen, Infarkte oder Nekrosen, Thromben und Kalkablagerungen (Dunn 1959).

Die **Chorangiomatose** ist nach Karnauchow als eine Übergangsform zwischen der Chorangiome und den Chorangiomen bezeichnet worden (Karnauchow 1957). Als Chorangiomatose wird im deutschsprachigen Raum das multiple Auftreten von Chorangiomen in der Plazenta bezeichnet (Vogel 1996). Größe und Lokalisation sowie der histologische Aufbau der Einzelherde können ebenso variieren, wie bei solitären Chorangiomen. So finden sich makroskopisch erkennbare neben mikroskopisch kleinen Läsionen. Einzelne Herde können unmittelbar der chorionalen Deckplatte benachbart sein, während sich andere Herde intermediär befinden. Auch sind nebeneinander kapilläre, fibrosierte und kavernöse Herde innerhalb einer Plazenta beschrieben worden (Benirschke 1999). Aufgrund der Seltenheit dieser Veränderungen existieren bislang keine Angaben zur Inzidenz der Chorangiomatose.

8.2.1 Historischer Abriß der Nomenklatur

- 1798 Erstbeschreibung eines 4x3x3 cm messendes durch einen Stiel mit der chorionalen Deckplatte in Verbindung stehenden Chorangioms durch Clarke (Clarke 1798). Schon dieser erkannte, daß die von ihm beschriebene Plazentargeschwulst ihren Ausgang von den Zottengefäßen nahm.
- 1863 Virchow beschrieb einen entsprechenden Tumor und bezeichnet ihn als „Myxoma fibrosum chorii“ (Virchow 1863).
- 1898 nach Albert entwickelte sich das Chorioangiom aus einem Ast der Nabelschnurarterie (Albert 1898).
- 1900 wurde der Begriff Chorioangiom von Beneke in bewußtem Gegensatz zu Chorionepitheliom eingeführt (Beneke 1900).
- 1903 Dienst vermutete eine Anlagestörung als Ausgangspunkt des Hamartoms. Den Zeitpunkt der Entstehung datierte er in die Mitte oder das Ende der dritten Entwicklungswoche. Er schlug den Begriff Choriom vor mit entsprechendem Zusatz: angiomatosum, fibromatosum, sarkomatosum, um so dem bunten histologischen Bild

gerecht werden zu können (Dienst 1903).

- 1907 Albrecht rechnete 1907 diese Raumforderungen zu den Hamartomen, da sie sich aus Komponenten der normal vorhandenen Gewebselemente zusammensetzen (Albrecht 1907).
- 1923 Meyer sah eine fehlerhafte Gewebсмischung als Ursache, wobei er das Chorangiом als lokale, die Chorangiоse als diffuse Überschußbildung der autochthonen Kapillarisierung unterschied. Er ging davon aus, die Veränderung entstamme einer Stammzotte, mit fehlerhafter Entwicklung. Das Resultat sei dann eine reich vaskularisierte, jedoch nicht funktionsfähige Zotte, die als eine Malformation aufzufassen und als Hamartoblastom zu bezeichnen sei (Meyer 1923).
- 1956 Dacosta glaubte an eine genetische Disposition, da mehrfach begleitende Hämangiome beim Kind beschrieben wurden (Dacosta et.al. 1956).
- 1958 Hörmann hielt die Chorioangiome für Anlagestörungen und sprach von Hamartomen (Hörman 1958).
- 1958 Hinselmann stellte das Chorangiом in eine Reihe mit der Blasenmole, die er als Hemmungsmißbildung des Gefäßsystems bezeichnete, das Chorangiом sollte hier die Extremform darstellen (Hinselmann 1958).
- 1959 Dunn hielt die Chorangiome für echte Neoplasmen und begründete seine Ansicht mit der Beobachtung einer gelegentlichen Mitosebildung (Dunn 1959).
- 1964 Schneider sprach hinsichtlich der Genese der Chorangiome von der Möglichkeit, einer exzessiven Vergrößerung des Dottersackmesenchyms, welche seine Potenz Kapillaren und Gefäße zu bilden offensichtlich beibehält (Schneider 1964).
- 1964 Yule ging von einem echten Tumorwachstum aus und benannte die Veränderung „Hämangiом der Plazenta“ (Yule und O'Connor 1964).
- 1970 Nieder sah den Ursprung der Geschwülste in dem Kapillargerüst der Wharton'schen

Sulze und legte die Manifestation der Tumoren in die beiden ersten Embryonalmonate (Nieder und Link 1970). Er stützte sich dabei auf die Beobachtung von Vinogradow, der in der 6./7. Schwangerschaftswoche ein dichtes Kapillarnetz in der Whartonschen Sulze der menschlichen Nabelschnur nachwies (Vinogradow 1970).

Seit der Erstbeschreibung durch Clarke 1798 wurden allein bis zum Jahre 1970 über 395 Chorangiome in der Literatur aufgeführt (Clarke 1798, Wallenburg 1971, Nieder und Link 1970, Rauchenberg und Zeman 1971, Froehlich und Fujikura 1971, Kim et.al. 1971, Peychl 1972, Jones 1972, Kamdom-Moyo 1972, Sumarthy et.al. 1973, Sweet 1973, Potashnik et.al. 1973, Dörste 1975, Burrows 1973, Rückert 1974, Kühnel 1933, Marchetti 1939, Albert 1898, Jötten 1912, Yamato 1913).

8.2.2 Häufigkeit von Chorangiomen

Die Angaben der Autoren über die Häufigkeit der Chorangiome schwanken beträchtlich. Es finden sich Angaben zwischen 1 : 77 (Wentworth 1935), 1 : 5000 (Thomas 1959) und 1 : 20 000 (Klaften 1929) Schwangerschaften. Diese unterschiedlichen Häufigkeitsangaben können z. T. durch wechselnde Untersuchungsmodalitäten erklärt werden. Mitunter wurden Plazenten nur makroskopisch begutachtet, teils jedoch durch engmaschige Lamellierung des Organes und histologische Sichtung zahlreicher Parenchymanteile sehr sorgfältig untersucht. So konnte Fox bei der makroskopischen Routinediagnostik an 13 000 Nachgeburten nur ein Chorangiom, bei sorgfältiger Lamellierung von 500 formalinfixierten Plazenten jedoch schon 5 Chorangiome nachweisen (Fox 1966).

In der Regel erscheinen Chorangiome als solitäre, selten als multiple oder die Plazenta diffus durchsetzende Veränderungen. In den zuletzt genannten Fällen erwecken sie mitunter den Eindruck einer metastatischen Infiltration. Im Einzelnen imponieren die bis über 20 cm großen und bis 780 g schweren Chorangiome als scharf begrenzte, gelegentlich gestielte Tumoren. Sie zeigen nicht selten eine bunte inhomogene Schnittfläche, ansonsten lassen sich auch homogene weiße, gelbe, rote und braune Tumoren finden (Zahradka et.al. 1990).

Es ließ sich eine ca. 20-fach erhöhte Inzidenz an Chorangiomen in Regionen größer Höhe nachweisen (oberhalb von 3600m über dem Meeresspiegel). Dies könnte auf eine hypobare Hypoxie als einen ätiologischen Faktor bei Chorangiomen hinweisen (Reshetnikova et.al. 1996).

8.2.3 Histologische Subtypen

Bereits die Erstbeschreibung von Clarke 1798 erwähnte den abwechslungsreichen Aufbau der Geschwulst: „some parts being highly vascular, whilst others were white and uninjected" (Clarke 1798). Marchetti erarbeitete 1939 eine Typisierung der Chorangiome, die er nach der Häufigkeit der Vorkommen ordnete (Marchetti 1939):

Typ I: Vasculärer oder reifer Typ,

Typ II: Cellulärer unreifer Typ,

Typ III: Degenerativer Typ.

Aus der zugänglichen Literatur wurden die histologischen Befunde geordnet. Es bestätigt sich, daß das kapilläre Chorioangiom am häufigsten vorkommt, gefolgt vom fibrosierten Chorangiome. Endotheliomatöse Chorioangiome sind sehr viel seltener (Schulz-Hetzel 1978).

Im deutschsprachigen Raum werden endotheliomatöse, kapilläre, kavernöse und angiofibromatöse Chorangiome unterschieden, im angloamerikanischen Raum unterteilt man angiomatöse (vaskuläre, reife), zelluläre (unreife) und degenerative Chorangiome. In zahlreiche Chorangiomen wechselt das histologische Bild, so daß häufig Mischformen anzutreffen sind (Gersell et.al. 1987, Vogel 1996).

Fünf Typen sind nach dem histologischen Aufbau differenzierbar (Schulz-Hetzel 1978).

Das endotheliomatöse Chorangiome baut sich aus großen Endothelzellen auf, die sich in das teils nur schmale, teils kaum nachweisbare Gefäßlumen vorwölben. Die Zellkerne sind rund. Sehr oft liegt Endothelwand an Endothelwand, so daß das Kapillarlumen ganz verschwindet und man das Bild eines sehr kernreichen soliden Gewebes erhält (Schulz-Hetzel 1978).

Das kapilläre Chorangiome besteht aus dichtgepackten Kapillaren, die durch wenig lockeres Bindegewebe separiert werden. Wiederholt finden sich im Kapillarlumen Erythrozyten. Die Endothelien sind flach mit isomorphen Zellkernen. Im Binnenraum finden sich größere zuführende Blutgefäße mit regelrechtem Wandaufbau. Das kavernöse Chorangiome weist neben Kapillaren strotzend hyperämische Gefäße auf, die sich zu Hohlräumen weiten. Der fibrosierte Subtyp besitzt breite Bindegewebsstraßen, neben prallgefüllten Bluträumen oder dichtem Kapillargeschlingen. Es bestehen fließende Übergänge zwischen den einzelnen Subtypen, ein Nebeneinander von kapillären, kavernösen und fibrosierten Anteilen ist nicht

ungewöhnlich (Schulz-Hetzel 1978, Benirschke und Kaufmann 1995).

8.2.4 Immunhistologische Befunde

Es wurde dokumentiert, daß Blutgefäße in Hämangiomen sich mittels der Antikörper gegen Vimentin und glattmuskuläres-Aktin positiv darstellen, hingegen negativ gegenüber Zytokeratinen sind. Blutgefäße von Chorangiomen hingegen zeigen eine positive immunhistochemische Reaktion gegenüber dem Antikörper gegen Zytokeratin 18 (Lifschitz-Mercer et.al. 1989). Diese Untersuchungsergebnisse lassen die Deutung zu, daß Chorangiome von Gefäßen der chorialen Deckplatte abstammen, bei der eine entsprechende Antigenexpression bekannt ist. Gefäße terminaler Villi zeigen keine positive Reaktion gegenüber Zytokeratin 18 (Lifschitz-Mercer et.al. 1989). Diese Deutung steht in Übereinstimmung mit der Aussage, daß Chorangiome sich herleiten vom primitiven angioblastischen Gewebe der Plazenta (Davies 1948, McInroy und Kelsey 1954, Fox 1966, Fox 1967).

8.2.5 Pränataldiagnose

Noch vor wenigen Jahren war die Diagnose eines Chorangioms eine rein pathologisch - anatomische, die erst post partum gestellt werden konnte. Die heutige Pränataldiagnostik erlaubt es, bereits im Schwangerschaftsverlauf entsprechende Neubildungen zu erkennen, so daß Risikoschwangerschaften rechtzeitig erkannt und überwacht werden können.

Chorangiome kommen sonographisch als scharf begrenzte, solide Strukturen zur Darstellung, welche ein zumeist homogenes Binnenecho zeigen (Zahradka et.al. 1990) (Vgl. Punkt 8.2.8, Abb. 11).

8.2.6 Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch kommen sonographisch seltenere tumorartige Veränderungen in der Plazenta in Betracht, wie etwa Teratome oder der Akardius amorphus an der chorialen Deckplatte (Zahradka et.al. 1990).

In der histologischen Differentialdiagnose bereiten die Chorangiome in der Regel keine Schwierigkeiten. Zu beachten ist lediglich, daß bei der endotheliomatösen (zellreichen)

Variante zelluläre Atypien und Mitosen vorkommen können, wodurch früher einzelne Chorangiome als Angiosarkome fehlinterpretiert wurden (Zahradka et.al. 1990).

8.2.7 Klinische Komplikationen bei Chorangiomen

Klinisch verhalten sich solitäre mikroskopisch kleine Chorangiome symptomlos. In Zusammenhang mit Einzelfalldarstellungen wurde wiederholt auf mögliche Schwangerschaftskomplikationen in Zusammenhang mit größeren Chorangiomen und Chorangiomasen hingewiesen. Im Gegensatz zu kleinen, nur mikroskopischen Veränderungen, führen Tumoren mit zunehmender Größe gehäuft zu Komplikationen (Murray et.al. 1969, Benson und Joseph 1961).

Einerseits gibt es Hinweise darauf, daß der Tumor ein Geburtshindernis darstellt oder die Ruptur eines gestielten Tumors zur Verblutung führe könnte (Becker et.al. 1981). Weiterhin wurde bei großer Tumorausdehnung gelegentlich eine Plazentainsuffizienz, die auf die Reduktion der funktionierenden Masse der Resorptionszotten zurückgeführt wurde (Battaglia und Woolever 1968, Vogel 1996). Es ist eine Differenzierung in mütterliche und kindliche Komplikationen möglich, wobei diese jedoch nicht scharf zu trennen sind und mitunter auch in Kombination auftreten.

8.2.7.1 Mütterliche Komplikationen

Mehrfach wurden Chorangiome in Assoziation mit hypertensiven Erkrankungen beschrieben, insbesondere mit der Präeklampsie (Heggtveigt et.al. 1965, Stiller und Skafish 1968). An mütterlichen Komplikationen stehen das Hydramnion mit einer Häufigkeit von 25 - 50 % sowie Gestosen mit einer Häufigkeit von 20 % im Vordergrund. Es wurden Blutungen unter der Gravidität beschrieben, dies insbesondere bei großen Chorangiomen und dem Sitz nahe der Basalplatte (Zahradka et.al. 1990).

8.2.7.2 Kindliche Komplikationen

In Zusammenhang mit diesen Beschreibungen finden sich als kindliche Komplikationen eine Kardiomegalie und Anämie, eine Thrombozytopenie und der Hydrops (Cohen und Sinclair 1963, Cooper und Bolande 1965, Daniel und Cassady 1968). Mehrfach wurden Chorangiome

in Assoziation mit fetomaternalen Transfusionen genannt (Knoth et.al.1976, Lopez und Kristoffersen 1989, Mandelbaum et.al. 1969, Sweet 1973, Imakita et.al. 1988). Daneben beschrieben Autoren fetale Wachstumsretardierungen kombiniert mit Chorangiomen (Müller und Rieckert 1967, Mahmood 1977, King und Lovrien 1978, Adducci 1975). Pathophysiologisch wird die vermehrte Fruchtwassermenge auf eine gesteigerte kindliche Nierenfunktion zurückgeführt, bedingt durch erhöhte Transsudationen durch das Hamartom und venöse Obstruktionen (Hadi et.al. 1993). Selten wurden Chorangiome in Zusammenhang mit einem Oligohydramnion beschrieben (Wallenburg 1971). Das Hydramnion ist kein regelmäßiger, aber überzufällig häufig auftretender Befund beim Chorioangiom. Mehrfach wurde eine Rückwirkung auf die Hämodynamik diskutiert, weil durch Injektionsversuche wahrscheinlich gemacht werden konnte, daß kapilläre und kavernöse Angiome die Wirkungen einer arteriovenösen Anastomose besitzen. Diese Shuntbildung mit konsekutiver Kardiomegalie und evtl. Herzinsuffizienz wurde mehrfach beschrieben (Koivu und Nuutinen 1990, Zahradka et.al. 1990, Begg 1968, Vogel 1996, Horigome et.al. 1997).

Die intrapartale Mortalität wird zum einen durch Gefäßstielrupturen und die vorzeitige Plazentalösung (Häufigkeit : 16 %), zum anderen durch eine chronische Plazentainsuffizienz bedingt. (Makino et.al. 1999, Vogel 1996, Zahradka et.al. 1990).

Weitere kindliche Komplikationen gehen auf hämatologische Veränderungen (Blutverlust im Tumor) zurück. Es kann in diesen Fällen zum nichtimmunologischen Hydrops, zu Tachykardien und Kardiomegalien bzw. fetale Anämien, Thrombozytopenien und seltener zu Verbrauchskoagulopathien kommen (Bauer et.al. 1978, Kohler und Iqbal 1976, Horigome et.al. 1997). Signifikant gehäuft fanden sich beim Kind Hämangiome von Haut (15 %) und Leber (5 %), Aplasien einer Nabelschnurarterie (2,5 %) oder das Ballantyne Syndrom in Kombination mit Chorangiomen (Froehlich und Fujikura 1971, Dorman und Cardwell 1995, Geppert und Bachmann 1984).

Zytogenetische und ultrastrukturelle Untersuchungen an Chorangiomen und Chorangiosen blieben ohne pathologische Befunde (Kim et.al. 1971, Cash und Powell 1980, Chen et.al. 1997).

8.2.8 Studie an 136 Chorangiomen zu klin.-pathologischen Korrelationen

Wie oben beschrieben, liegen zahlreiche Einzelfallbeschreibungen über Chorangiome ungewöhnlicher Größe und Lokalisation vor, jedoch nur wenige Übersichtsarbeiten, die

klinische Aspekte miteinbeziehen. Es erschien daher ratsam anhand einer großen Fallzahl in einer retrospektiven Studie über einen Zeitraum von 7 Jahren 22439 Plazenten morphologisch zu untersuchen und mit klinischen Daten zu korrelieren. Das Ergebnis dieser Untersuchung erbringt neue Erkenntnisse in Zusammenhang mit dem Auftreten dieser ungewöhnlichen Hamartome.

Material und Methode:

Es wurden 22439 unselektierte Plazenten des letzten Trimenons aus den Jahren 1995 bis 2001 untersucht. Die Plazenten wurden in 4%igem gepuffertem Formalin fixiert, in ca. 1 cm dicken Scheiben lamelliert und in Paraffin eingebettet. H&E- sowie Trichrom-Färbung nach Masson Goldner wurden an 4 µm dicken Gewebeschnitten angefertigt. Die statistischen Berechnungen wurden mittels des χ^2 - Tests unter Zuhilfenahme des SPSS-Programmes für Microsoft Windows ermittelt. Eine Signifikanz wurde dann angenommen, wenn die Wahrscheinlichkeit (p) seines Nichtbestehens kleiner war als die vorgesehene Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%.

Ergebnisse: (vergleiche Tabelle 2)

Häufigkeit: Es zeigten sich 136 Chorangiome in 22439 Plazenten, das entspricht einer Häufigkeit von 0,61%.

Größe: 55% der Chorangiome waren mikroskopisch klein und wurden erst bei der histologischen Untersuchung der Plazenta entdeckt. In 19,5% der Fälle waren die Herde 1-2cm groß, in 18% 2-5cm groß. In 7,5% der Chorangiome handelte es sich um Tumoren über 5cm Größe. Der größte Tumor maß 9,5 x 7,2 x 4,5 cm.

Lokalisation: 59,6% der Tumore fanden sich subchorial (Abb. 11 bis 13), 29,5% waren intermediär lokalisiert (Abb. 14). Im Plazentaparenchym fanden sich 9,3% und im Randbereich (Abb. 15) 1,6% der Chorangiome.

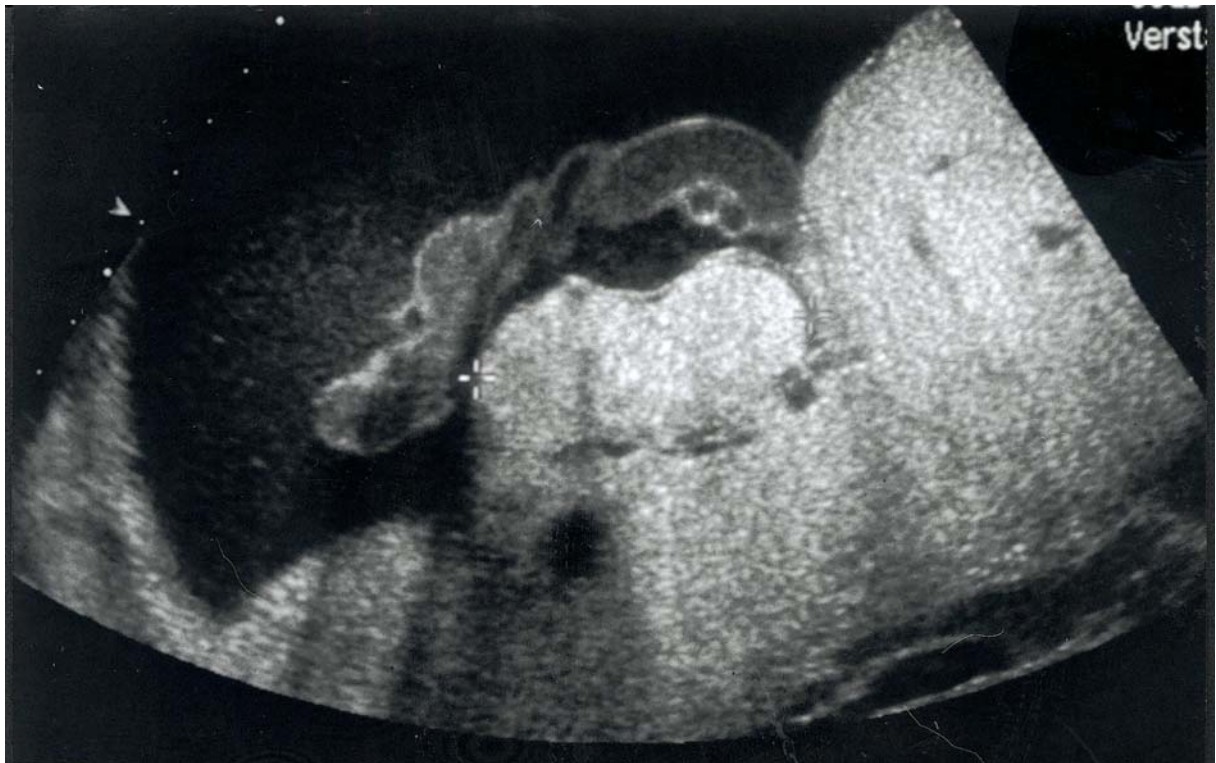


Abbildung 11:

Sonographie einer Plazenta der 40. SSW mit einem die chorale Deckplatte vorwölbendem Chorangiom (mitte). (mit freundlicher Überlassung von Dr. Entezami, Praxis für Ultraschallmedizin, Berlin)



Abbildung 12:

Choriale Deckplatte in der Aufsicht. Ein im Durchmesser 5cm großes Chorangiom (Pfeil).

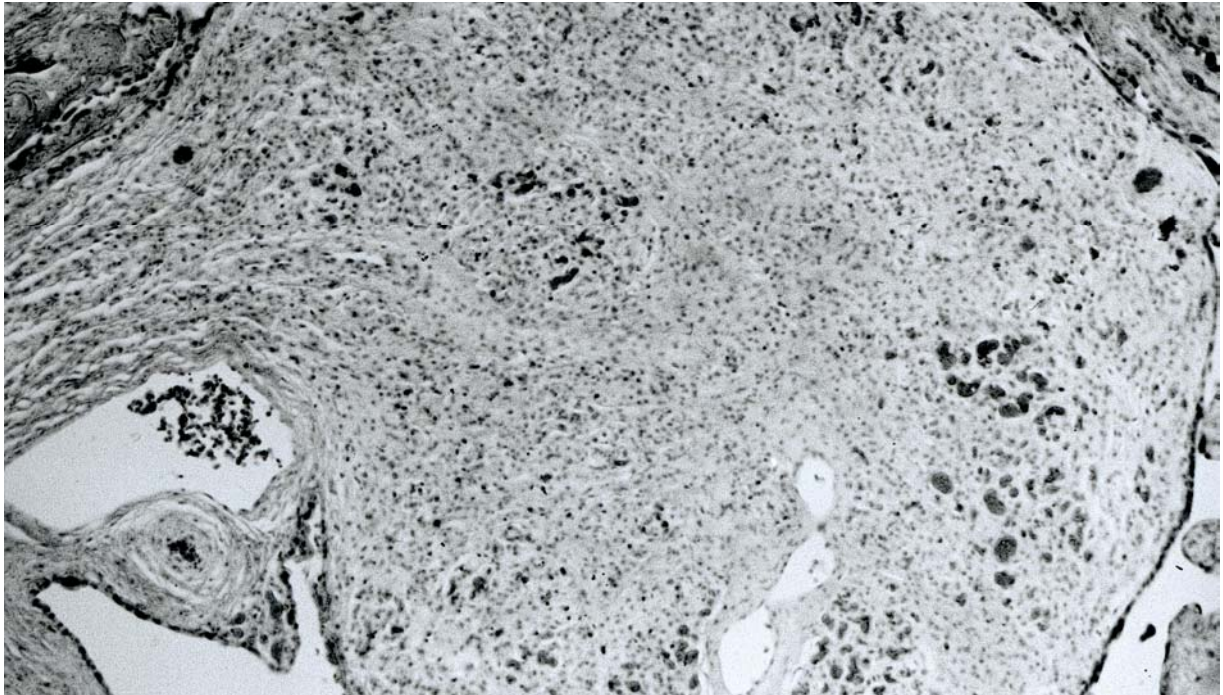


Abbildung 13:

Histologisches Schnittpräparat mit einem unmittelbar unterhalb der chorialen Deckplatte gelegenen Chorangiom, ausgehend von einer Stammzotte. Masson-Goldner-Färbung, 25x

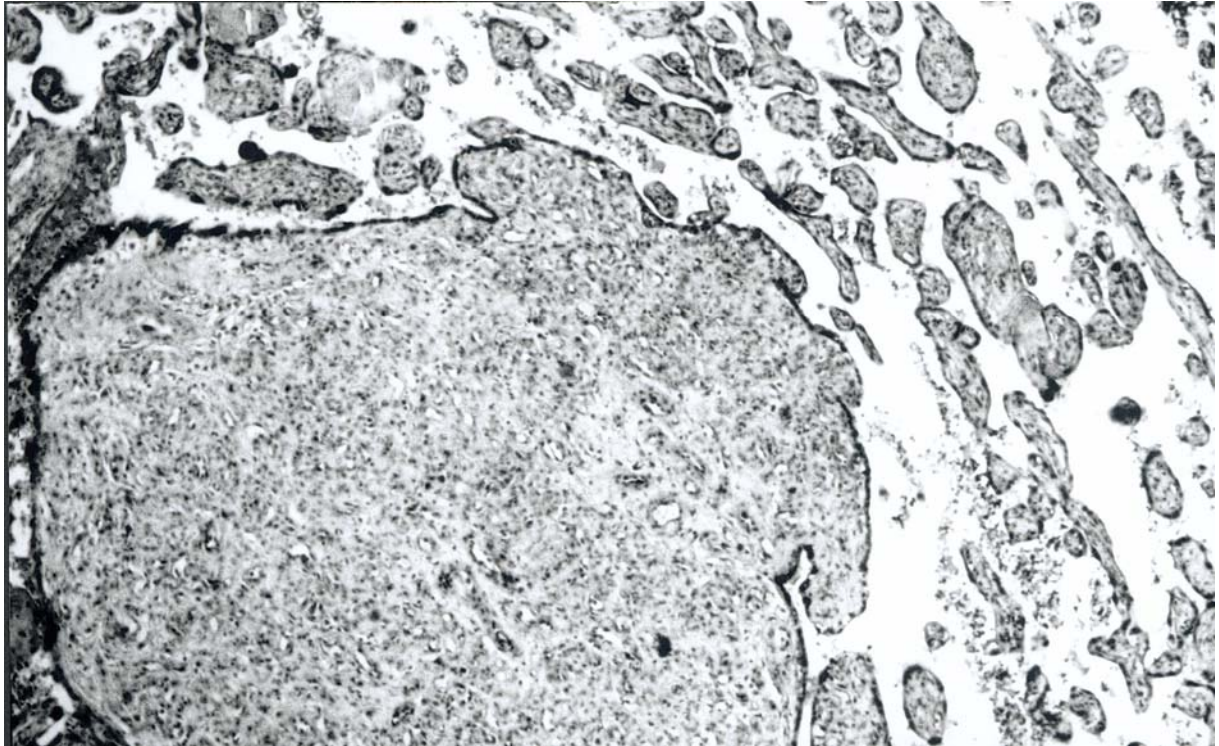


Abbildung 14:

Histologischer Befund eines intermediär gelegenen zellreichem Chorangiom. Masson-Goldner-Färbung, 25x

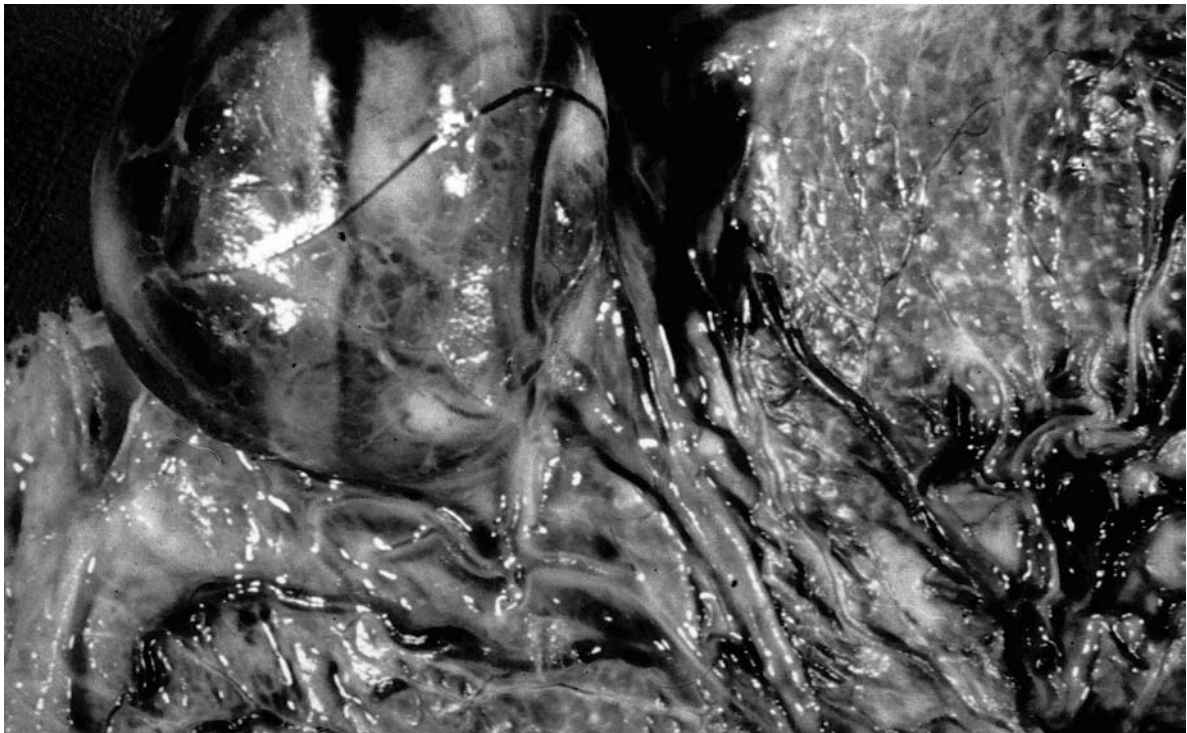


Abbildung 15:

Plazenta mit einem gestielten Chorangiom im Randbereich mit prominent verlaufenden Blutgefäßen.

Alter der Mutter: 4,3% der Müttern mit Chorangiom waren jünger als 20 Jahre. Die Gesamtzahl aller Mütter unter 20 Jahren im betrachteten Zeitraum lag bei 5,5%. Die 20-25jährigen Frauen wiesen in 20% ein Chorangiom auf, die Gesamtzahl aller gleichaltrigen Frauen im Betrachtungszeitraum lag bei 29,2%. Die 26-30jährigen Frauen zeigten in 29,3% der Schwangerschaften ein Chorangiom, vergleichend fanden sich 35,2% unauffällige Schwangerschaften. Plazenten bei Frauen über 30 Jahre zeigten in 46,3% ein Chorangiom. Die Gesamtzahl aller gleichaltrigen Frauen im Betrachtungszeitraum lag bei 30,1%. Alle Werte waren signifikant ($p < 0.002$).

Begleitkrankheiten der Mütter: Frauen mit Chorangiom zeigten in 13,2% eine Hochdrucksymptomatik (Präeklampsie und HELLP-Syndrom), während sich dies in 1,8% aller betrachteten Schwangerschaften zeigte. In 6,4% wiesen die Frauen eine diabetische Stoffwechsellage auf. Betrachtet man die Gesamtzahl an Schwangerschaften fand sich dies in 2,2%. Unter einem Asthma bronchiale sowie unter einer Adipositas litten 2,2% der Frauen. In 0,7% zeigte sich ein Polyhydramnion, in gleicher Häufigkeit jeweils eine Epilepsie, ein Hörsturz, eine Fazialisparese, eine Hyperthyreose und ein Fall einer HIV-

Infektion. Bei diesen Krankheitsbildern zeigte sich keine Koinzidenz mit dem Auftreten eines Chorangioms.

Kindliches Geschlecht: In Plazenten mit Nachweis eines Chorangioms wurden in 72,2% Mädchen und in 27,8% Jungen geboren. Betrachtet man die Gesamtzahl der beurteilten Fälle im genannten Zeitraum, wurden in 47,6% Mädchen und in 52,4% Jungen geboren. Die Werte waren signifikant ($p < 0.002$).

Auffälligkeiten am Kind: Mehrfach wurden im Rahmen der klinischen Angaben Zeichen der Hypoxie beschrieben: in 10,3% ein pathologisches CTG, in 2,8% grünes Fruchtwasser und in 1,4% eine Nabelschnurumschlingung um den Hals. 4,4% der Kinder wiesen eine Makrosomie auf, 5,6% waren hypotroph. In 3,6% fanden sich Fehlbildungen am Kind.

Auffälligkeiten der Plazenta: 1,4% der Plazenten waren minderwüchsig. Häufiger kam es zu Reifungsstörungen des Zottenwerkes, so in 5,6% zu einer Chorangiome und in 33% fanden sich Reifungsstörungen in Form einer Zottenreifungsarretierung oder -retardierung.

Gestationsalter: 68,1% der Kinder bei Nachweis eines Chorangioms wurden nach der 36. Schwangerschaftswoche (SSW) geboren, vergleichend endeten 89,4% aller Schwangerschaften in diesem Zeitraum. In 27,7% der Chorangiomfälle handelte es sich um Geburten zwischen der 30. und der 36. SSW (vergleichend 9% aller Schwangerschaften) und in 4,1% kam es vor der 30. SSW zur Beendigung der Schwangerschaft (vergleichend in 1,6% aller Schwangerschaften). Die Werte waren signifikant ($p < 0.002$).

Vorausgegangene Schwangerschaften: 60,2% der Frauen mit Chorangiomen waren Primiparae (vergleichend 46,3% aller Schwangerschaften), in 18,6% bzw. 15,3%, handelte es sich um II., bzw. III. Para (vergleichend 31,2% bzw. 13,2% aller Schwangerschaften). Die restlichen Fälle verteilten sich in beiden betrachteten Gruppen gleichmäßig auf höhere Paritäten. Die Werte waren signifikant ($p < 0.001$)

Mehrlingsschwangerschaften: In 14% aller Chorangiomfälle handelte es sich um Geminigraviditäten und in 2,2% Drillingschwangerschaften. Dagegen zeigten sich im Gesamtkollektiv in 2,6% Zwillingschwangerschaften und in 0,2% Drillingschwangerschaften. Die Werte waren signifikant ($p < 0.0004$).

Tabelle 2:

Kriterium	Schwangerschaften mit Chorangiom der Plazenta	Schwangerschaften 1995 – 2001
Häufigkeit	0,61% (136 Fälle)	100% (22439 Fälle)
Alter der Mütter		
- < 20 Jahre	4,3%	5,5%
- 20 – 25 Jahre	20,0%	29,2%
- 26 – 30 Jahre	29,3%	35,2%
- 31 – 35 Jahre	46,3%	30,1%
- > 35 Jahre		
Begleitkrankheiten der Mütter		
- Hochdrucksymptomatik	13,2%	1,8%
- Diabet. Stoffwechselleage	6,4%	2,2%
Kindliches Geschlecht		
- weiblich	72,2%	47,6%
- männlich	27,8%	52,4%

Gestationsalter		
- < 30. SSW	4,1%	1,6%
- 30. – 36. SSW	27,8%	9,0%
- > 36. SSW	68,1%	89,4%
Parität		
- Primipara	60,2%	46,3%
- 2. Para	18,6%	31,2%
- 3. Para	15,3%	13,2%
Mehrlingsschwangerschaften		
- Zwillinge	14,0%	2,6%
- Drillinge	2,2%	0,2%

Vergleich der prozentualen Häufigkeiten der beurteilten Kriterien zwischen Plazenten mit Chorangiomen und sämtlichen Schwangerschaften im Beurteilungszeitraum

Diskussion:

Seit der Erstbeschreibung eines Chorangioms durch Clarke 1789 (Clarke 1789) wurden zahlreiche Arbeiten zum Thema veröffentlicht, wobei es sich zumeist um Kasuistiken einzelner Tumoren und deren Komplikationen oder um Abhandlungen hinsichtlich des histologischen Aufbaus der Veränderungen handelt (Altshuler 1984, Dienst 1903, Dörste 1975, Dunn 1959, Kühnel 1933, Makino et.al. 1999, Meyenburg 1922, Meyer 1923, Sieracki et.al. 1975, Sumarthy et.al. 1973). Übersichtsdarstellungen, wie die vorliegende, unter Einbeziehung klinischer Daten sind hingegen selten und umfaßten lediglich einzelne Kriterien wie die Häufigkeit und die Chorangiomgröße (Asadourian und Taylor 1968, Froehlich und Fujikura 1971, Manzke und Mau 1975, Wolff 1927).

Die vorliegenden Studienergebnisse stimmen nur partiell mit den Ergebnissen der bislang durchgeführten Studien überein. Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens eines

Chorangioms liegen die Ergebnisse von 0,61% leicht über denen von Schultz-Hetzel mit 0,41% aller Geburten und deutlich unter denen von Dunn von 1,4% (Dunn 1959, Schultz-Hetzel 1978). In der älteren Literatur wurden auch Prävalenzen um 1: 50000 angegeben (Schultz-Hetzel 1978). Diese Variationen erklären sich durch die unterschiedliche Bearbeitung der Plazenten, mit teils nur makroskopischer Begutachtung und das andererseits sorgfältige Lamellieren und die anschließende histologische Sichtung des Gewebes (Dörste 1975).

In der Literatur werden Chorangiome gewöhnlich als mikroskopisch kleine Neubildungen beschrieben, die vor allem an der fetalen Seite der Plazenta, die dicht unterhalb der chorialen Deckplatte zu finden sind (Becker und Röckelein 1989, Benirschke und Kaufmann 1995). Diese Ergebnisse können bestätigt werden. Mehr als die Hälfte aller Tumoren wurden erst mikroskopisch erkannt. Differierende Aussagen bestehen in der Literatur hinsichtlich der häufigsten Lokalisation der Chorangiome (Dörste 1975, Schultz-Hetzel 1978). Annähernd 60% der Tumoren fanden sich subchorial. Dies erklärt sich aus der Tatsache, daß Chorangiome von Gefäßen der chorialen Deckplatte oder der deckplattennahen Stammzotten ihren Ausgang nehmen, was bereits durch immunhistochemische Befunde bestätigt wurde (Lifschitz-Mercer et.al. 1989).

In 32% der Plazenten mit Nachweis eines Chorangioms endete die Schwangerschaft mit einer Frühgeburt. Bei tumorfreien Plazenten kam es nach vorliegender Statistik in ca. 10% zur Frühgeburt (z.B. durch eine Amnionentzündung und/oder vorzeitigen Blasensprung), Frühgeburten stehen danach in 22% in Zusammenhang mit Chorangiomen. Vergleicht man diese Zahl mit den Werten für die Chorangiomgröße, so fällt auf, daß 25,5% aller Chorangiome über 2 cm messen. Bereits ab dieser Tumorgöße scheint die Gefahr einer vorzeitigen Beendigung der Schwangerschaft zu steigen.

Es fand sich ein nahezu lineares Ansteigen der Häufigkeit des Auftretens eines Chorangioms mit steigendem mütterlichen Alter. Nahezu die Hälfte aller Chorangiome fanden sich bei Frauen über 30 Jahren. Diese Häufigkeit läßt sich nicht durch ein gehäuftes mütterliches Alter bei allen Schwangerschaften erklären. Danach liegt der Häufigkeitsgipfel bei Schwangerschaften zwischen dem 26. - 30. Lebensjahr. Etwa 1/3 aller Mütter sind 20 - 25 Jahre alt und nur 1/4 aller Schwangeren überschreiten das 30. Lebensjahr. Nur wenige weitere Studien existieren zu diesem Thema und die Autoren kommen, bei Betrachtung häufig kleiner

Kollektive, zu unterschiedlichen Ergebnissen (Wallenburg 1971, Kühnel 1933, Schultz-Hetzel 1978, Scott 1924).

Eine wechselnde Meinung herrscht innerhalb der Literatur bezüglich des Auftretens von Chorangiomen bei Primiparae. Während Wallenburg keinerlei Korrelation zwischen dem Auftreten eines Chorangioms und der mütterlichen Parität nachweisen konnte (Wallenburg 1971), fanden sich Übereinstimmungen der hier vorliegenden Studienergebnisse mit mehreren anderen Arbeitsgruppen (Asadourian und Taylor 1968, Kühnel 1933, Schultz-Hetzel 1978, Scott 1924). In unserem Untersuchungsgut machten Frauen über 30 Jahren auch hier die Majorität aus.

Über fetomaternale Erkrankungen in Zusammenhang mit dem Auftreten eines Chorangioms wurden schon mehrfach berichtet (Asadourian und Taylor 1968, Benirschke 1999, Makino et.al. 1999). In vorliegender Studie fielen die Hochdrucksymptomatik und die diabetische Stoffwechsellage der Mütter auf. Erstere, sowohl in Form einer Präeklampsie als auch eines HELLP-Syndrom, zeigte sich etwa 7x häufiger bei Vorhandensein eines Chorangioms als im Gesamtkollektiv. Ein HELLP-Syndrom wurde in der Literatur zudem in Zusammenhang mit einem großen und proliferierenden Chorangiom beschrieben (siehe Punkt 8.2.11). Eine diabetische Stoffwechsellage war ca. 3 x häufiger als in unauffälligen Schwangerschaften. Weitere Erkrankungen, wie das Asthma bronchiale, die Adipositas, Epilepsie usw. fanden sich im Kontrollkollektiv in gleicher Häufigkeit. Auffälligkeiten am Kind waren neben einem pathologischen CTG und der Hypoxie die erhöhte Zahl an Fehlbildungen (10%). Diese konnte durch Sichtung der Literatur bestätigt werden (Froehlich und Fujikura 1971, Meyenburg 1922). Zu diskutieren wäre bei oben genannten Studienergebnissen, ob die Fehlbildungen in unmittelbarem Zusammenhang zum Chorangiomwachstum zu deuten sind, oder das erhöhte maternale Alter sowohl für die Fehlbildungen (wie beispielsweise für die Trisomie 21 bekannt) als auch für das Auftreten des Chorangioms verantwortlich sein könnte. Hier könnten in der Zukunft zur Klärung zytogenetische Studien an entsprechenden Geweben durchgeführt werden.

Bislang wurden in der Literatur kaum begleitende Reifungsstörungen des Zottenwerkes beschrieben, wobei diese sich in 1/3 aller Fälle neben dem Chorangiom finden ließen. Genannt seien hier die Zottenreifungsarretierung und –retardierung sowie die Chorangiöse. Diese Veränderungen weisen ebenfalls als primäres Merkmal eine Verzweigungsstörung mit verändertem Gefäßgehalt auf. Hierdurch wird die Gefahr einer Funktionseinschränkung der

Plazenta noch verstärkt, denn nur regelhaft entwickeltes Zottenwerk vermag aufgrund der Entwicklung synzytiokapillärer Membranen die Oxygenierung des kindlichen Blutes zu gewährleisten. Besteht bereits durch ein Chorangiom eine latente Funktionseinschränkung, so erhöht sich die Gefahr einer manifesten Plazentainsuffizienz mit möglicher intrauteriner Hypoxämie des Ungeborenen (Benirschke und Kaufmann 1995, Vogel 1996).

Im Unterschied zu Wallenburg, der eine Gleichverteilung zwischen dem weiblichen und männlichen Geschlecht beschrieb, konnten hier, ähnlich den Ergebnissen von Froehlich, eine Prominenz des weiblichen Geschlechtes beim Auftreten von Chorangiomen festgestellt werden (Froehlich und Fujikura 1971, Wallenburg 1971). In etwa 3/4 aller Fälle wurden Mädchen geboren. Stellt man diese Untersuchung den Werten der Geschlechtsverteilung im Gesamtkollektiv gegenüber, bei dem sich eine leichte Häufung männlicher Nachkommen verzeichnen ließ, so bestärkt sich die Aussage. Daneben finden sich Chorangiome deutlich häufiger bei Mehrlingsschwangerschaften.

8.2.9 Studie an 136 Chorangiomen zur Expression von Wachstumsfaktoren

Anhand der untersuchten 136 Chorangiome wurden darüberhinaus Expressionsmuster angiogener Wachstumsfaktoren untersucht.

Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung einer evtl. Abhängigkeit der Chorangiome von Wachstumsfaktoren bzw. den entsprechenden Rezeptoren im Gewebe. Da zahlreiche Wachstumsfaktoren in den letzten Jahren im normalen Plazentagewebe nachgewiesen wurden, versprach die Studie wichtige Aussagen zur Pathogenese der gestörten Gefäßbildung in der Plazenta sowie der Klärung der Pathogenese von Hamartomen allgemein (Holmgren et.al.1991, Jackson et.al.1992, Krikun et.al.2000, Mochizuki et.al.1998, Otani et.al.1999, Prager et.al.1992, Wheeler et.al.1995, Zygmunt et.al.2001).

Material und Methode

136 Chorangiome sowie vergleichend tumorfreies Plazentagewebe aus ortholog gereiften, ebenfalls unselektierten Plazenten der 38.-41. Schwangerschaftswoche wurde untersucht. Das Gewebe wurde in 4%igem gepuffertem Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. H&E- sowie Trichrom-Färbung nach Masson Goldner wurden angefertigt. Die immunhistochemischen Untersuchungen wurden mit der APAAP-Technik an entparaffinisierten 4µm dicken Schnitten durchgeführt. Verwendet wurden folgende

monoklonale Antikörper: (vergleiche Tabelle 3): Angiopoietin-1, Angiopoietin-2, Tie-2, PDGF, PDGF-Rezeptor- β , Proliferationsmarker Ki-67, CD 31. Die immunhistochemischen Untersuchungen erfolgten halbquantitativ. Die Messungen werden bei 250facher Vergrößerung mittels des Leica Mikroskops „Leica DMRB“ durchgeführt. Die Färbung mit dem Endothelzellmarker CD 31 erfolgte zur sicheren Unterscheidung von Endothelzellen und Fibroblasten.

Tabelle 3:

<i>AK</i>	<i>Firma</i>	<i>Verdünnung</i>
Angiopoietin-1	Santa Cruz Biotechnology	1:100
Proliferationsmarker Ki-67	Dianova	1:40
Angiopoietin-2	Santa Cruz Biotechnology	1:200
CD 31	Dako	1:100
Tie-2	Santa Cruz Biotechnology	1:200
PDGF	Santa Cruz Biotechnology	1:200
PDGF-Rezeptor- β	Santa Cruz Biotechnology	1:200

Verwendete monoklonale Antikörper, Herkunft und Verdünnung.

Graduierung

Zur Objektivierung der immunhistochemischen Untersuchungen wurde die Färbung graduiert zwischen + bis +++, abhängig von der Zahl der positiv markierten Zellen sowie der Intensität der Färbereaktion der einzelnen Zellen. Es wurde wie folgt definiert: +, 0-20% positive Zellen; ++, >20- max. 50% der Zellen zeigen eine geringe bis maximal mittelgradige Färbereaktion; +++ > 50% der Zellen zeigen eine mittelgradige Färbereaktion und/oder >20-50% der Zellen zeigen eine kräftige Färbereaktion.

Statistische Auswertung

Für die Beurteilung der Beziehungen zwischen Kategorien und Gruppen wurde der χ^2 (Chi-Quadrat)– Test nach Pearson verwendet ($p < 0,05$ = signifikant).

Die statistische Auswertung erfolgte computerunterstützt mittels des SPSS-Programmes.

Ergebnisse: (vergleiche Tabelle 4)

Histologischer Typ der Chorangiome: 66% der Fälle zeigten histologisch einen kapillären bzw. kapillär-kavernösen Aufbau, 8,9% waren überwiegend fibrosiert, 6,5% endotheliomatös und 17,9% wiesen eine Mischung aller Gewebekomponenten auf.

Proliferationsrate:

Das ortholog gereifte Plazentagewebe wies in allen untersuchten Zellkompartimenten eine nur geringgradige Proliferationstendenz von maximal 1-2 proliferierenden Trophoblastzellen pro Blickfeld auf sowie 2-3 proliferierende Endothelzellen pro 10 Blickfelder auf (Abb. 16). Proliferierende Fibroblastzellen waren in ortholog gereiftem Plazentagewebe nicht nachzuweisen.

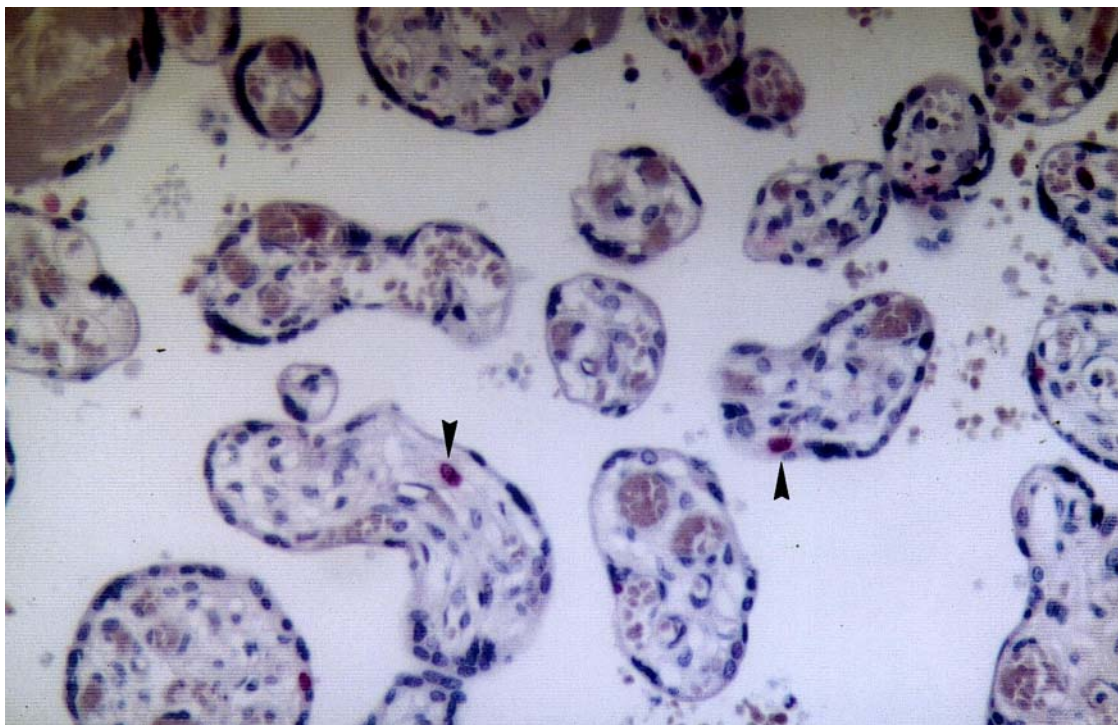


Abbildung 16:

Ortholog gereifte Plazentazotten der 40. SSW. Darstellung einzelner proliferierender Trophoblastzellen und Endothelzellen (Pfeile). Ki 67. 400x Vergrößerung

Der die Tumoren umgebene Trophoblastzellsaum bei den Chorangiomen zeigte in 75% aller Fälle nur eine geringgradige proliferative Neigung (+). Überwiegend zeigte sich eine flache in aller Regel einschichtige Überkleidung durch einen ruhenden Saum aus isomorphen Zellen (Abb. 17). In 22% der Fälle zeigte sich eine geringe proliferative Neigung, kombiniert mit der Ausbildung synzytialer Sprossen und in 3% aller untersuchten Chorangiome waren über 60% der Synzytiotrophoblastzellen positiv gegenüber dem Proliferationsmarker Ki 67. In diesen Fällen war neben synzytialen Sprossen eine sägezahnartige Anordnung des Trophoblastzellsaum nachweisbar (Abb. 18). Ähnlich verhielten sich Endothelzellen und Fibroblasten. Auch hier zeigten sich in der Mehrzahl der untersuchten Chorangiome nur wenige proliferierende Zellen, und in 3% fanden sich Hamartome mit hoher Rate an proliferierenden Zellen. Hierbei handelte es sich ausnahmslos um endotheliomatöse Subtypen (Abb. 19).

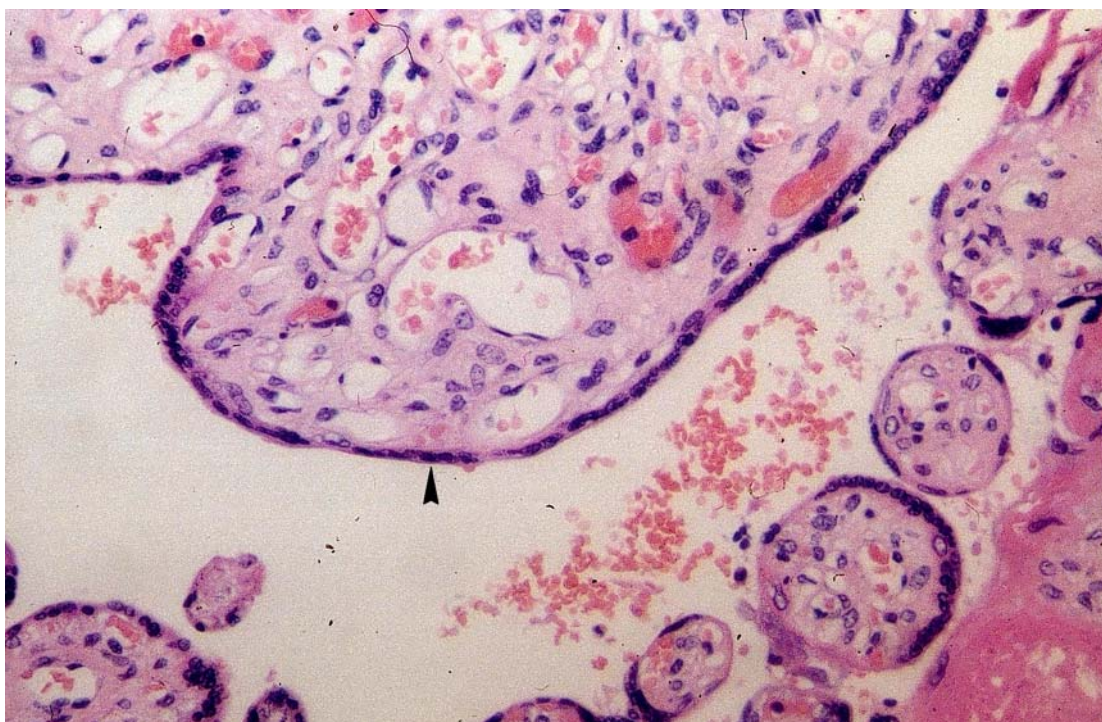


Abbildung 17:

Chorangiom mit flachem, gering proliferierendem Trophoblastzellsaum (Pfeil). H&E, 200x

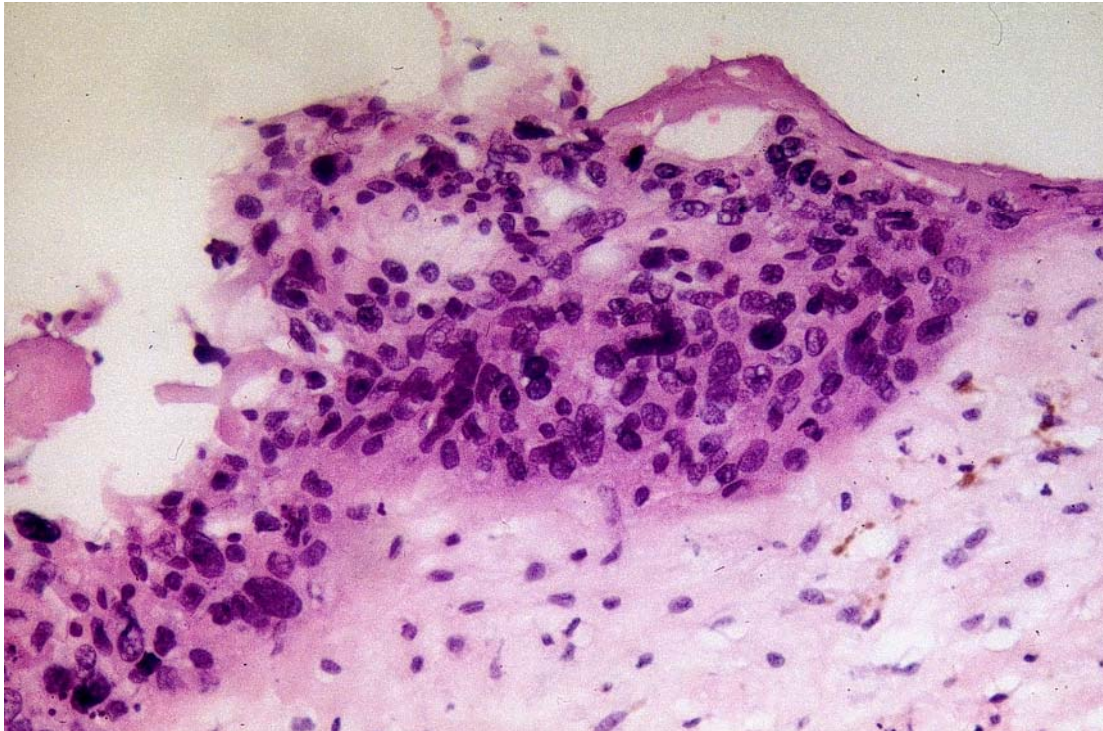


Abbildung 18:

Chorangiom mit unregelmäßig proliferierendem Trophoblastzellsaum und Kernunregelmäßigkeiten. H&E, 200x

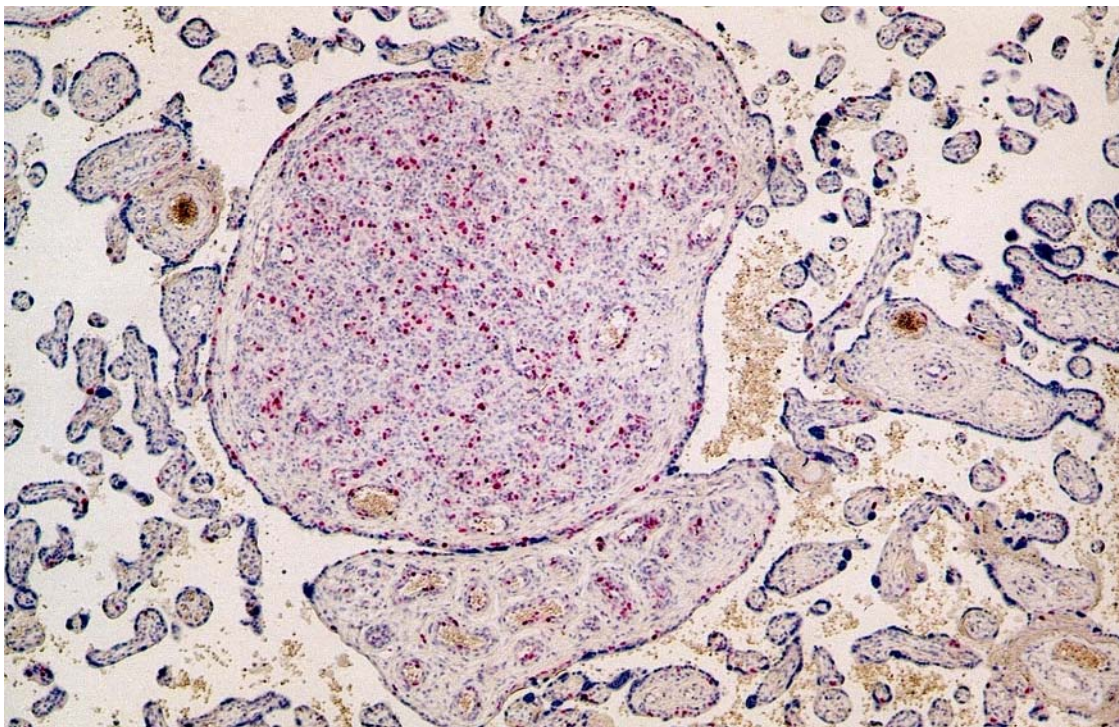


Abbildung 19:

Hohe proliferative Tendenz in einem endotheliomatösem Chorangiom. Ki 67, 50x

Ang-1- und Ang-2-Expression: Die Expression von Angiopoietin-1 und -2 in Synzytiotrophoblastzellen war in allen untersuchten Proben kräftig ausgeprägt. Die Expression der Angiopoietine innerhalb der Endothelzellen der Vergleichsproben war überwiegend gering bis mittelgradig (+ - ++), und nur selten kräftig ausgeprägt. Innerhalb der untersuchten Chorangiome zeigte sich jedoch in der Mehrzahl der Fällen eine kräftige Expression (+++) (Abb. 20 und 21, Tabelle 5 und 6). Beide Angiopoietine wiesen in Fibroblastzellen sowohl der Vergleichsproben als auch der Chorangiome eine nur geringgradige und in einzelnen Chorangiomen (endotheliomatöse Subtypen) eine mittelgradige Expression von 60-67% auf. Die ermittelten Werte waren statistisch signifikant ($p < 0,0005$).

Tabelle 4:

	Tumorfremie Plazenten	Chorangiome
N	136	136
Angiopoietin-1-Trophoblast	+ - ++	+++
Angiopoietin-1-Endothelzelle	+ - ++	++ - +++
Angiopoietin-1-Fibroblast	+	+ - ++
Angiopoietin-2 Trophoblast	+++	+++
Angiopoietin-2-Endothelzelle	++	+++
Angiopoietin-2 Fibroblast	++	++
Tie-1- Trophoblast	+++	+++

Tie-1- Endothelzelle	+++	+++
Tie-1- Fibroblast	++	++
PDGF Trophoblast	+++	+++
PDGF Endothelzelle	+++	+++
PDGF Fibroblast	+++	+++
PDGF-R-β- Trophoblast	+++	+++
PDGF-R-β- Endothelzelle	+++	+++
PDGF-R-β- Fibroblast	+++	+++
Proliferationsrate- Trophoblast	- / +	+ - ++
Proliferationsrate- Endothelzelle	- / +	+ - ++
Proliferationsrate-Fibroblast	- / +	+ - ++

Vergleich der Expression angiogener Wachstumsfaktoren sowie der Proliferationsrate in ortholog gereiften Plazenten und Chorangiomen.

Tab. 5 und 6:

			SPALTE Färbung Angiopoietin-I in Endothelzellen			
			1 schwach	2 mittel	3 kräftig	Gesamt
ZEILE Gruppe	1 Kontrolle	Anzahl	81	41	14	136
		% von ZEILE Gruppe	59,6%	30,1%	10,3%	100,0%
		% von SPALTE Färbung Angiopoietin-I in Endothelzellen	86,2%	61,2%	12,6%	50,0%
		% der Gesamtzahl	29,8%	15,1%	5,1%	50,0%
	2 Tumor	Anzahl	13	26	97	136
		% von ZEILE Gruppe	9,6%	19,1%	71,3%	100,0%
		% von SPALTE Färbung Angiopoietin-I in Endothelzellen	13,8%	38,8%	87,4%	50,0%
		% der Gesamtzahl	4,8%	9,6%	35,7%	50,0%
Gesamt	Anzahl	94	67	111	272	
	% von ZEILE Gruppe	34,6%	24,6%	40,8%	100,0%	
	% von SPALTE Färbung Angiopoietin-I in Endothelzellen	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	34,6%	24,6%	40,8%	100,0%	

Tabelle 5: Prozentuale Häufigkeit der Angiopoietin-Expression in Endothelzellen ortholog gereifter Plazenten und Plazenten mit Chorangiom.

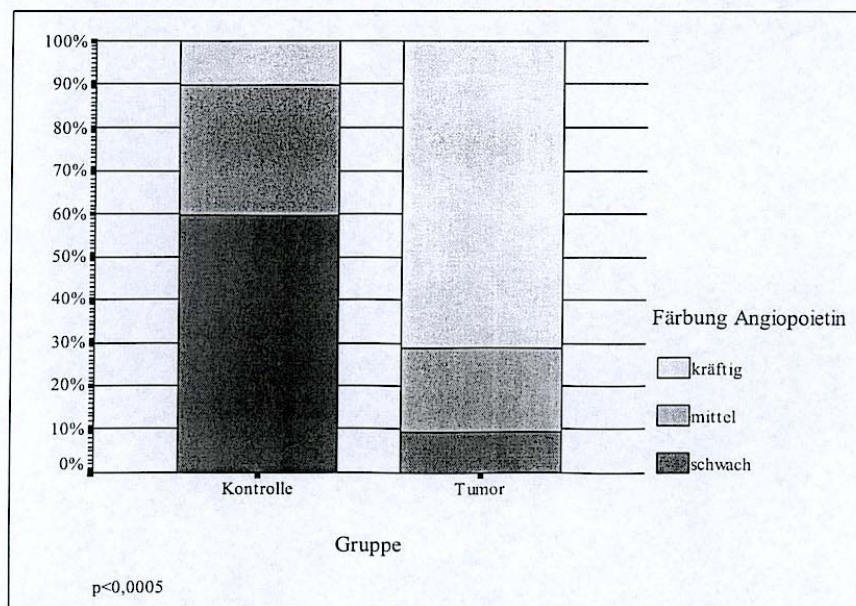


Tabelle 6: Darstellung der Ergebnisse aus Tabelle 5 in Form von Säulendiagrammen.

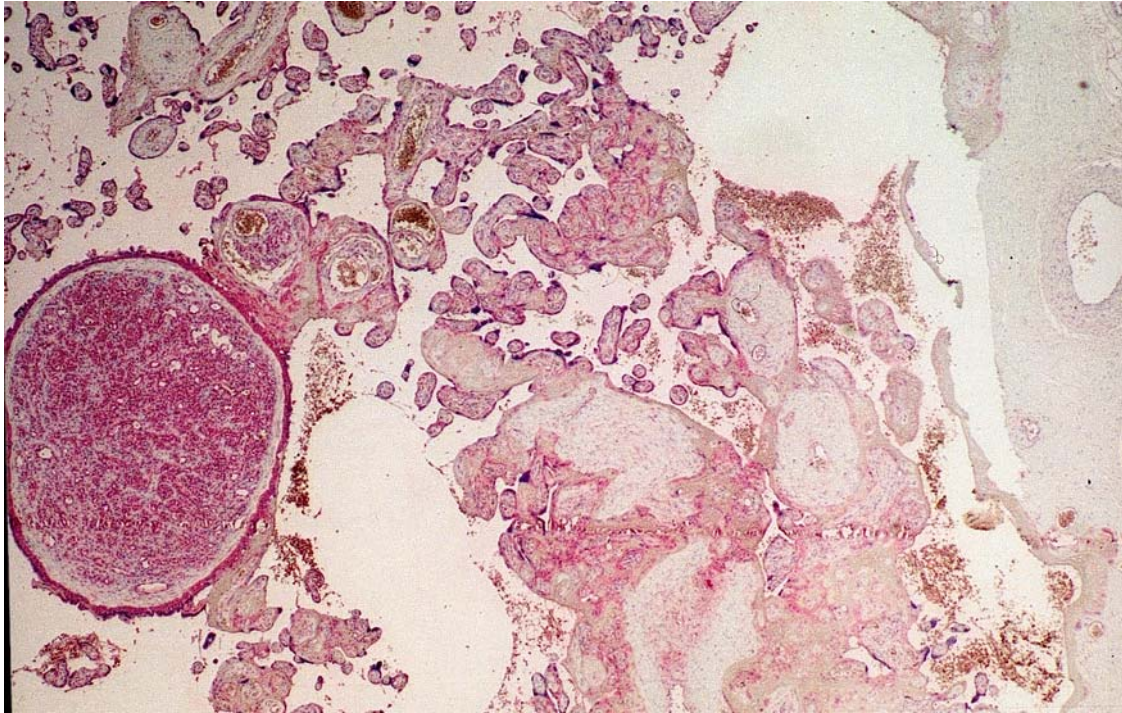


Abbildung 20:

Übersichtsvergrößerung eines Chorangioms mit kräftiger Expression des Wachstumsfaktors Angiopoietin-2. Geringe- mittelgradige im angrenzenden ortholog entwickelten Plazenta der 39. SSW. Angiopoietin-2. 25x Vergr.

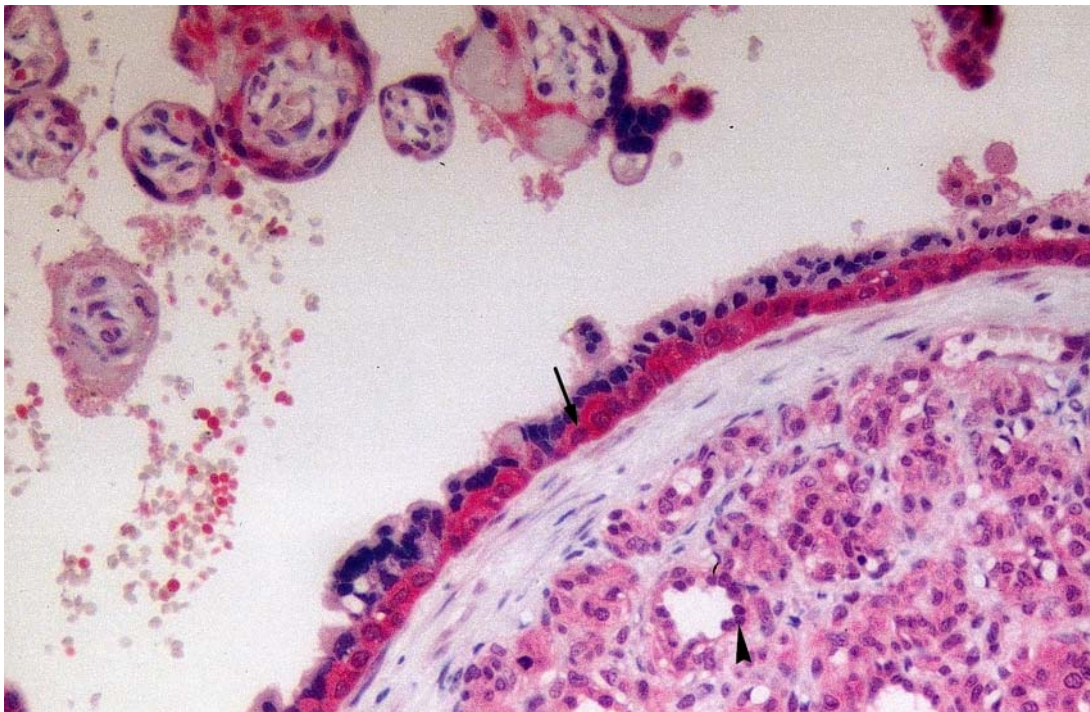


Abbildung 21:

Expression des Wachstumsfaktors Angiopoietin-1 eines Chorangioms. Kräftige Anfärbung von Endothelzellen (▲) und Zytotrophoblastzellen (→) im Chorangiom. Geringe Färbung in angrenzenden Plazentazotten. Angiopoietin-1, 200x Vergr.

PDGF: Vergleichbar war die Expression von PDGF sowie des PDGF-Rezeptor- β innerhalb der regelhaft entwickelten Plazenten und in Chorangiomen, unabhängig vom Subtyp. Es zeigte sich in Synzytiotrophoblastzellen und Endothelzellen eine kräftige Expression in ca. 90% der Zellen. Fibroblastzellen wiesen eine mittelgradige Expression auf (Abb. 22).

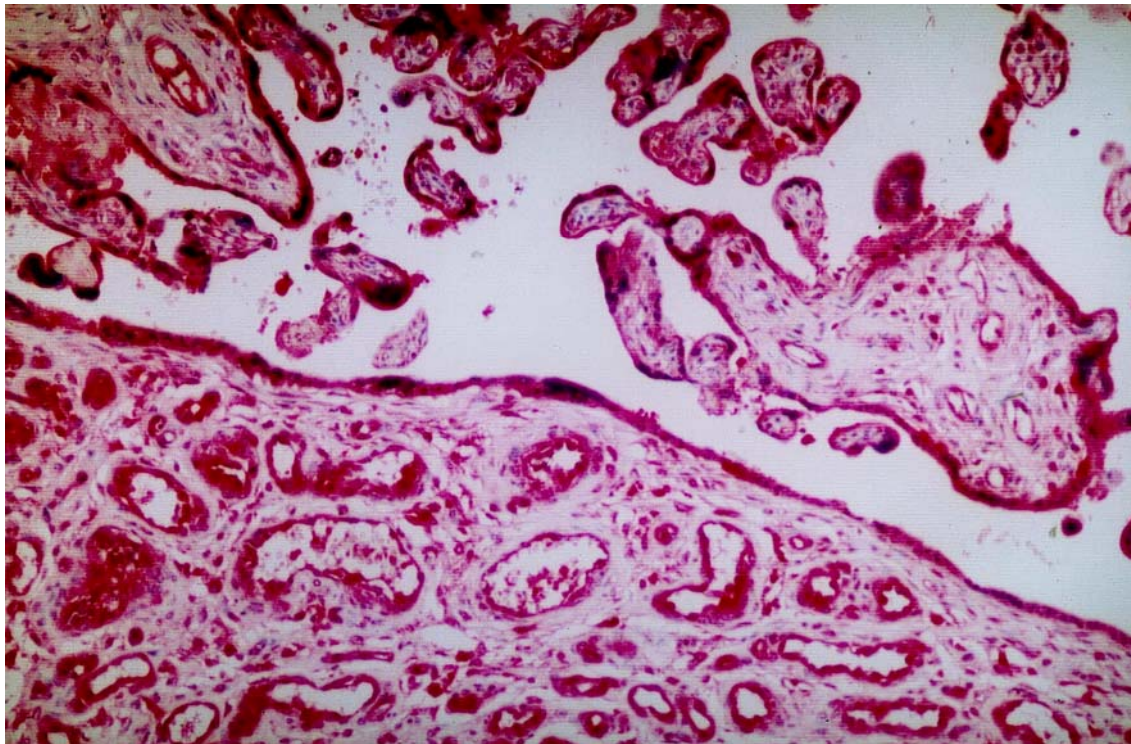


Abbildung 22:

PDGF-Rezeptor- β -Expression: über 90% aller Synzytiotrophoblasten, Endothelzellen und Fibroblasten in Chorangiomen und regelhaftem Plazentagewebe zeigten eine kräftige Expression des PDGF-Rezeptor- β . PDGF-Rezeptor- β , 200x Vergr.

Diskussion und Interpretation der Ergebnisse:

Es ist zum heutigen Zeitpunkt unklar, ob eine Störung der Gefäßbildung in der Plazenta als eine rein reaktive Veränderung auf (hypoxische?) Reize zu interpretieren ist, oder ob Störungen der Expression einzelner oder mehrerer Wachstumsfaktoren, möglicherweise infolge eines Gendefektes in bestimmten Zellen (Endothelzellen, Fibroblasten, Trophoblastzellen) den ursächliche Faktor darstellt (Benirschke 1999). Die wesentliche Frage war daher, ob Differenzen in der Expression von Wachstumsfaktoren zwischen dem Chorangiom und der umgebenen tumorfreien Plazenta bestehen, insbesondere, da eine verstärkte Expression von Wachstumsfaktoren bereits bei Hamartomen nachgewiesen werden

konnte, so beim Peutz-Jeghers-Syndrom oder mesenchymalen Hamartomen der Leber (McGarrity et.al.1999, Schweinitz et.al.1999).

Das Angiopoietin-System spielt, wie unter Punkt 5.3 beschrieben, hinsichtlich der Gefäßentwicklung in der Plazenta eine wesentliche Rolle. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sprechen für einen Einfluß dieser Wachstumsfaktoren auf die Entwicklung von Chorangiomen, zeigen sich doch in zahlreichen untersuchten Gewebeproben eine kräftigere Expression beider Angiopoietine als im tumorfreien Kontrollmaterial. Eine verstärkte Expression von Angiopoietin-1 und Angiopoietin-2 spricht für eine Aktivierung oder Stimulation entsprechender endogener Liganden innerhalb der Chorangiome und deutet auf einen offensichtlichen Zusammenhang zwischen diesen Wachstumsfaktoren und der Pathogenese der hamartomatösen Läsionen. Interessant ist in diesem Zusammenhang daß die Rezeptorausstattung (Tie-2), d.h., die Zahl der entsprechenden Bindungsstellen für die Angiopoietine in Chorangiomen, sowohl im tumorös veränderten Gewebe als auch in den ortholog gereiften Plazenten vergleichbar war.

Eine weitere Rolle im angiogenen Prozeß kommt dem Plaket-Derived-Growth-Factor (PDGF), sowie seinem Rezeptor zu, siehe Punkt 5.4. Differenzen in der Expression von PDGF sowie seinem Rezeptor in den Geweben ließen sich jedoch nicht nachweisen.

In ortholog entwickelten Plazenten fanden sich in allen Zellkompartimenten nur vereinzelt proliferierende Zellen. Ein gleiches Bild wiesen die Mehrzahl der Chorangiome auf. Einzelne Hamartome zeigten eine höhere Zahl proliferierender Zellen. Hierbei handelte es sich zumeist um Endothelzellen und Fibroblasten und dies vor allem innerhalb endotheliomatöser Chorangiome. In gleichem Maße, wie die Proliferationsrate der Tumoren in den Endothelzellen und Fibroblasten stieg, zeigte sich eine gesteigerte Aktivität des überkleidenden Synzytiotrophoblastsaums. Es scheint daher plausibel, daß bestimmte Wachstumsfaktoren, wie etwa die Angiopoietine, einen Einfluß sowohl auf die epitheliale als auch die vaskuläre Komponente von Gewebesveränderungen ausüben.

Maligne Verlaufsformen von Chorangiomen wurden weder in der Literatur beschrieben noch waren im vorliegenden Untersuchungsgut entsprechende Befunde darstellbar (Benirschke und Kaufmann 1995, Majlessi et.al.1983, Vogel 1996).

8.2.10 Studie zum Vergleich der Expression von Wachstumsfaktoren in Chorangiomen und Chorangiomasen

Nach Fertigstellung der Untersuchung der Expression von Wachstumsfaktoren in 136 Chorangiomen stellte sich die berechtigte Frage ob und inwiefern diese Wachstumsfaktorexpression zwischen solitären Formen, d.h. Chorangiomen und multiplen Formen, d.h. Chorangiomasen variiert.

Untersucht wurden mit dem primären Fibroblasten-Wachstumsfaktor (bFGF) und mit Angiopoietin-1 zwei angiogen wirksame Faktoren die zu unterschiedlichen Zeitpunkten die Gefäßentwicklung beeinflussen (Cattini et.al.1991, Hamai et.al.1998, Krikun et.al.2000, Otani et.al.1999). Berücksichtigt wurde wiederum die Proliferationsrate, die wesentliche Aussagen zur Wachstumspotenz einer Neubildung liefern kann.

Material und Methode

Zur Untersuchung gelangten 19 Plazenten mit solitären Chorangiomen (Abb. 23) der 35. – 41. Schwangerschaftswoche und einer Größe zwischen 1,0 mm und 7 cm im Durchmesser. Dazu kamen 10 Plazenten mit multiplen Chorangiomen (Abb. 24) bei einem Gestationsalter zwischen 35 und 42 Wochen und einer Größe zwischen 2 mm und 6,5 cm im Durchmesser. Verglichen wurden die Ergebnisse mit 20 unselektierten tumorfreien ortholog gereiften Plazenten der 37. - 42. Schwangerschaftswoche. Die Gewebe wurden in 4%igem gepuffertem Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. H&E- sowie Trichrom-Färbung nach Masson Goldner wurden angefertigt. Die immunhistochemischen Untersuchungen wurden mit der APAAP-Technik an entparaffinisierten 4µm dicken Schnitten durchgeführt. Verwendet wurden monoklonale Antikörper (AK) gegen den primären Fibroblasten-Wachstumsfaktor, bFGF, von Dianova in einer Verdünnung von 1:5, der AK Angiopoietin-1 von Santa Cruz Biotechnology in einer Verdünnung von 1:100 und der Proliferationsmarker Ki-67 von Dianova, in einer Verdünnung von 1:40. Die Immunhistochemische Untersuchungen erfolgten halbquantitativ. Untersucht wurde die Intensität in 20 repräsentativen Blickfeldern bei einer 400x Vergrößerung.



Abbildung 23:

Plazenta mit Vorwölbung der Deckplatte durch ein solitäres Chorangiom.



Abbildung 24:

Lamellierte Plazenta einer 40. Schwangerschaftswoche mit Chorangiomatose. Multiple grau-gelbe Tumorknoten auf den Schnittflächen.

Graduierung

Zur Objektivierung der Untersuchungen wurde graduiert zwischen – bis +++, abhängig von der Zahl der positiv markierten Zellen sowie der Intensität der Färbereaktion der einzelnen Zelle. Es wurde wie folgt definiert: - , nahezu keine positiven Zellen; + , 10-30% der Zellen zeigen eine geringe bis maximal mittelgradige Färbereaktion; ++ , 30-60% der Zellen zeigen eine mittelgradige Färbereaktion und/oder 10-30% der Zellen zeigen eine kräftige Färbereaktion; +++, über 60% der Zellen zeigen eine kräftige Färbereaktion.

Statistische Auswertung

Die quantitative Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichung, Mediane und Varianzen. Sofern es sinnvoll erschien wurden Minimal- und Maximalwerte ergänzt. Für die Beurteilung der Beziehungen zwischen Kategorien und Gruppen wurde der χ^2 – Test nach Pearson verwendet. Abweichungen im Vergleich zu den Kontrollbedingungen wurden mit dem Wilcoxon-Test auf ihre Signifikanz geprüft ($p < 0,05$ = signifikant).

Die statistische Auswertung erfolgte computerunterstützt mittels des SPSS-Programmes.

Ergebnisse

Klinische Befunde (vergl. Tab.7 -9.)

Kontrollplazenten: das Alter der Mütter variierte zwischen 18 und 36 Jahren und lag im Mittel bei 24 Jahren.

Solitäre Chorangiome: das Alter der Mütter variierte zwischen 19 und 43 Jahren, bei einem Mittelwert von 32 Jahren.

Multiple Chorangiome: das Alter der Mütter variierte zwischen 19 und 39 Jahren, der Mittelwert lag bei 28 Jahren.

Die angegebenen Werte sind signifikant.

Tab. 7:

			<i>Statistik</i>
Alter der Mutter	Solitäres Chorangiom	N	19
		Mittelwert	31,63
		Median	32,00
		Varianz	32,690
		Standardabweichung	5,718
		Minimum	19
	Multiple Chorangiome	Maximum	43
		N	10
		Mittelwert	28,40
		Median	27,50
		Varianz	31,822
		Standardabweichung	5,641
	Kontrollgruppe	Minimum	19
		Maximum	39
		N	20
		Mittelwert	24,00
		Median	23,50
		Varianz	21,579
		Standardabweichung	4,645
		Minimum	18
		Maximum	36

Explorative Datenanalyse zum mütterlichen Alter der Untersuchungsgruppen.

Tabelle 8 und 9:

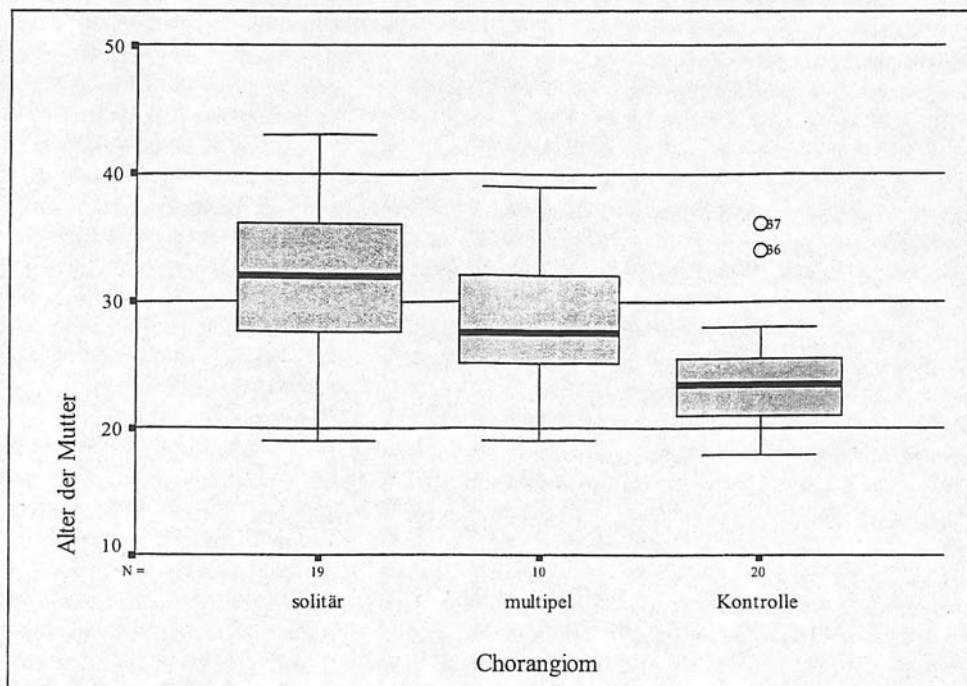


Tabelle 8: Graphische Darstellung der Datenanalyse zum mütterlichen Alter.

	Gruppe	N	Mittlerer Rang
Alter der Mutter	Solitäres Chorangiom	19	34,18
	Multiple Chorangiome	10	26,75
	Kontrollgruppe	20	15,40
	Gesamt	49	

Tabelle 9: Kruskal-Wallis-Test zum mütterlichen Alter

Das Gestationsalter im Kontrollkollektiv schwankte zwischen 37 und 42 Wochen und lag im Mittel bei 39 Schwangerschaftswochen. In der Gruppe mit solitären Chorangiomen fanden sich 2 Fälle mit Frühgeburt (35. und 36. SSW), der Mittelwert lag bei 38 Wochen.

Bei Schwangerschaften mit Chorangiomatose zeigten sich ebenfalls 2 Frühgeburten (35. und 36. SSW), der Mittelwert lag bei 39 Wochen (vergl. Tab 10 - 12).

Die angegebenen Werte sind signifikant.

Gestationsalter der Mutter	Solitäres Chorangiom	Statistik	
		N	
		Mittelwert	38,00
		Median	38,00
		Varianz	1,889
		Standardabweichung	1,374
		Minimum	35
		Maximum	40
	Multiple Chorangiome	N	10
		Mittelwert	39,00
		Median	39,50
		Varianz	4,667
	Kontrollgruppe	Standardabweichung	2,160
		Minimum	35
		Maximum	42
		N	20
		Mittelwert	39,00
		Median	39,00
		Varianz	1,684
		Standardabweichung	1,298
		Minimum	37
		Maximum	42

Tabelle.10: Explorative Datenanalyse zum Gestationsalter der Untersuchungsgruppen.

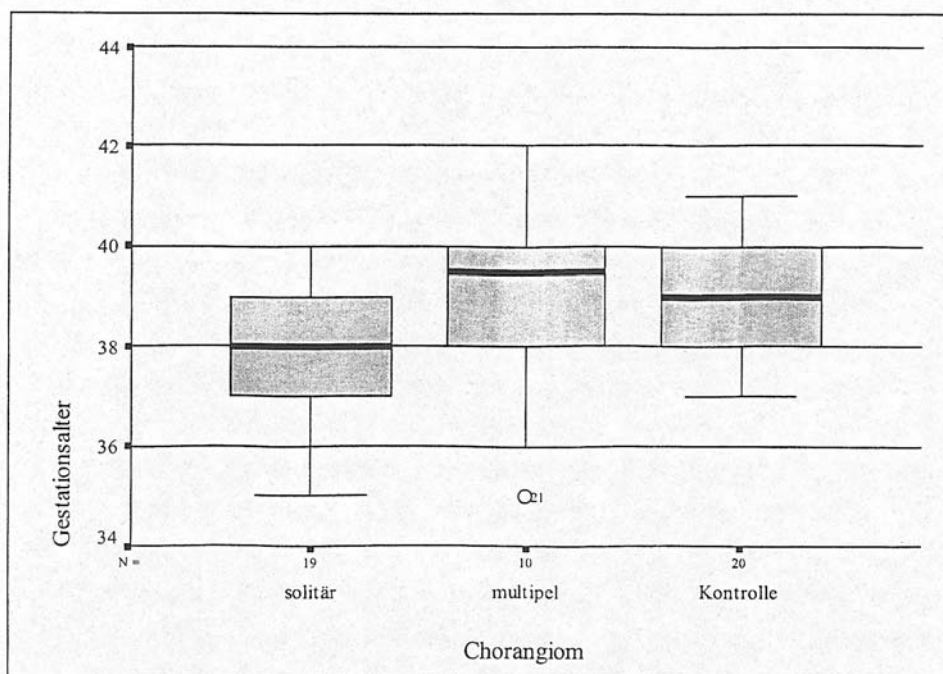


Tabelle 11: Graphische Darstellung der Datenanalyse zum Gestationsalter.

	<i>Gruppe</i>	<i>N</i>	<i>Mittlerer Rang</i>
Gestationsalter der Mutter	Solitäres Chorangiom	19	19,42
	Multiple Chorangiome	10	29,50
	Kontrollgruppe	20	28,05
	Gesamt	49	

Kruskal-Wallis-Test zum Gestationsalter.

Schwangerschaftskomplikationen in Form eines Hellp-Syndroms, eines Gestationsdiabetes oder einer vorzeitigen Plazentalösung fanden sich in der Kontrollgruppe nicht.

Ein Hellp-Syndrom ließ sich jedoch in jeweils 2 Fällen bei solitären oder multiplen Chorangiomen nachweisen, das entspricht einer prozentualen Häufigkeit von ca. 10 bzw. 20% der Fälle.

Ein Gestationsdiabetes fand sich in 20% der Fälle von solitären Chorangiomen und in 10% der Fälle von Chorangiomatose.

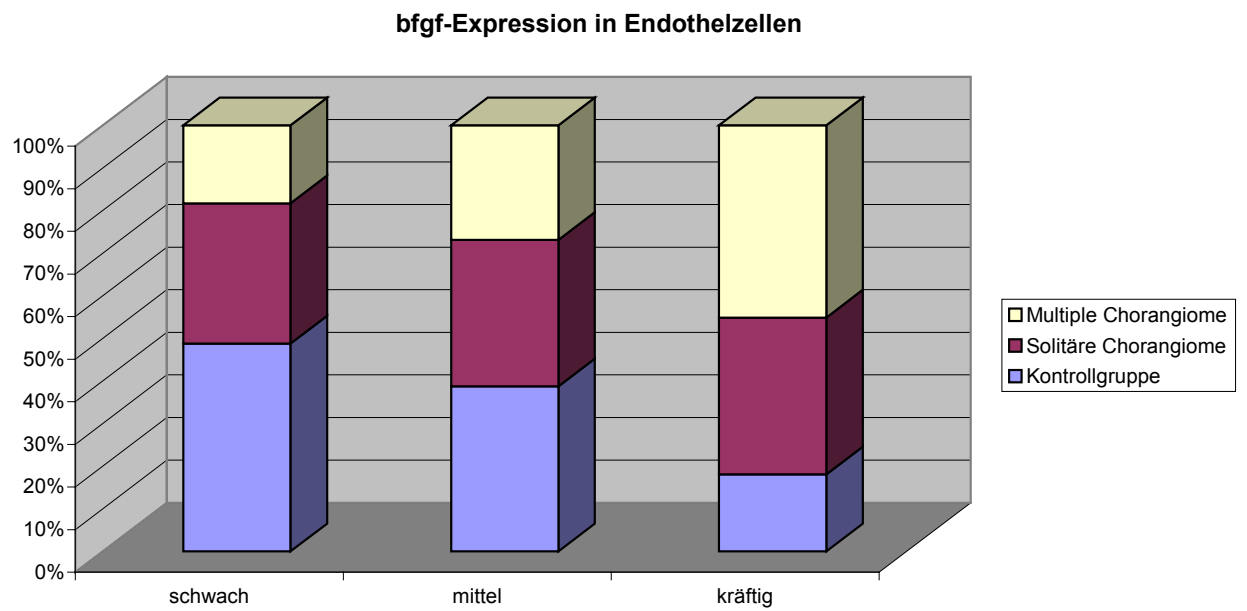
Morphologische Befunde:

Auffällig waren begleitende Befunde innerhalb der untersuchten Plazentagruppen. Während nur 10% der Kontrollplazenten eine Reifungsstörung in Form einer Zottenreifungsarretierung aufwiesen zeigten sich gleiche Befunde in 63% der Plazenten mit solitären Chorangiomen und 40% der Plazenten mit einer Chorangiomatose.

Immunhistochemische Befunde:

Die immunhistochemische Untersuchungen wiesen eine kräftige Expression des primären Fibroblasten Wachstumsfaktors (bFGF) in den die Zotten oder Chorangiome überkleidenden Trophoblastzellen aller untersuchten Plazenten auf. Eine überwiegend gering- mittelgradige und nur in wenigen Fällen kräftige Expression von bFGF wiesen die Endothelzellen und Fibroblasten in tumorfreien Plazenten auf (Abb. 25). Die solitären Chorangiome zeigten eine überwiegend mittelgradige bis kräftige Expression von bFGF und eine vorwiegend kräftige Expression von bFGF in Endothelzellen zeigten die Plazenten in Chorangiomatosefällen. (vergl. Tab.13 und Abb. 4 im eingebundenen Sonderdruck "Großes Chorangiom bei Hellp-Syndrom", Seite 86 ff).

Tabelle 13:



Darstellung der bFGF-Expression in Endothelzellen verschiedener Untersuchungsgruppen.

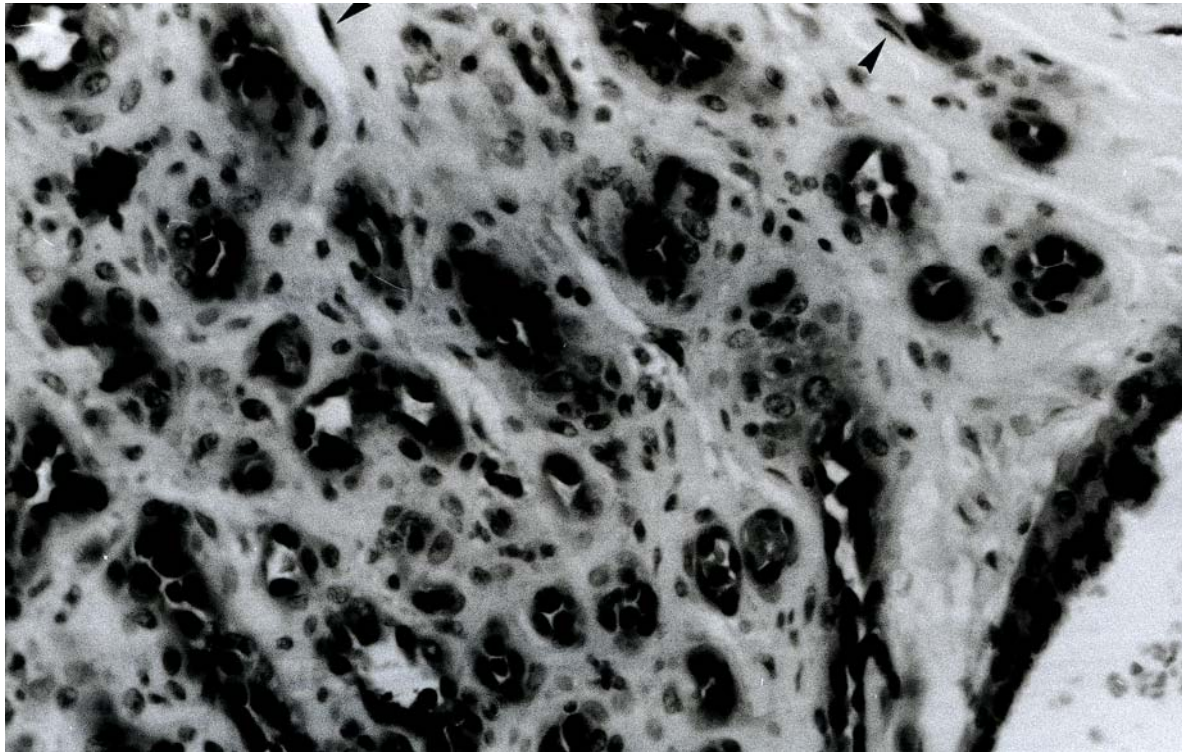
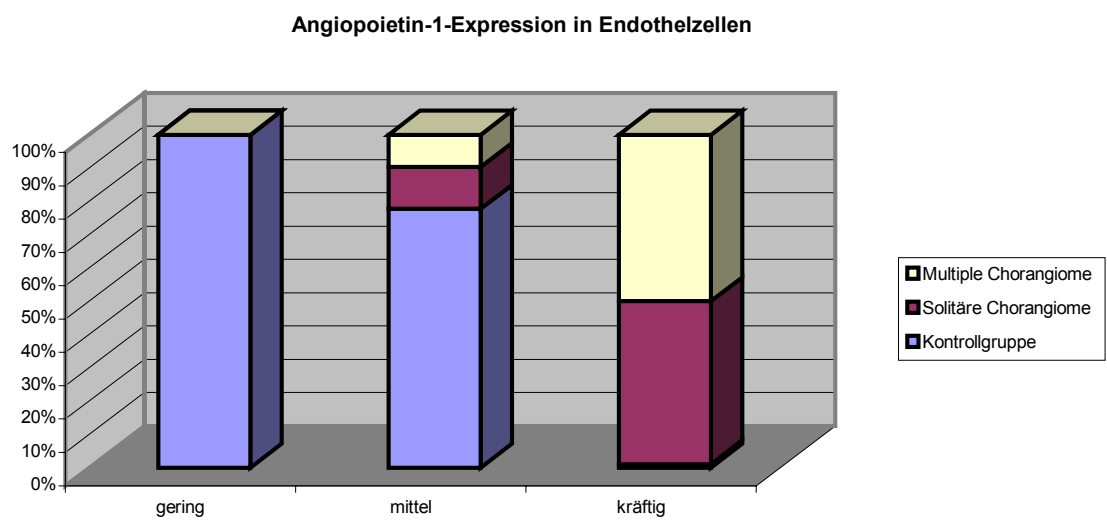


Abbildung 25:

Ausschnitt eines Chorangiomatoseherdes mit kräftiger Expression des Wachstumsfaktors bFGF der Endothelzellen, Trophoblastzellen und Fibroblasten. bFGF 200x Vergr.

Die Expression von Angiopoietin-1 in Zyto- und Synzytiotrophoblastzellen sowie in Endothelzellen fiel in Chorangiomen und Chorangiomatosen nahezu gleichermaßen aus (Tab.14). Es fand sich eine kräftige Expression dieses Wachstumsfaktors in über 90% der Zellen (Abb. 26). Endothelzellen der Kontrollplazenten wiesen eine zumeist geringe bis mittelgradige Expression von Angiopoietin-1 und -2 auf (Abb. 20 und 21), Insgesamt schwächer war die Expression von Angiopoietin-1 in Fibroblastzellen. Kontrollplazenten wiesen wiederum eine geringe bis mittelgradige Antigenexpression auf, wohingegen die Expression sowohl in solitären als auch in Fällen multipler Chorangiome qualitativ gleichermaßen ausfiel, jedoch in der Quantität variierte, mit insgesamt stärkerer Expression in multiplen Fällen. So wiesen 33% der solitären Formen eine meist mittelgradige und 40% eine kräftige Expression von Angiopoietin-1 auf, wohingegen Plazenten mit multiplen Chorangiomen in über 60% eine kräftige Expression des Wachstumsfaktors zeigten.

Tabelle 14:



Darstellung der färbischen Intensität der Angiopoietin-Expression in Endothelzellen verschiedener Untersuchungsgruppen.

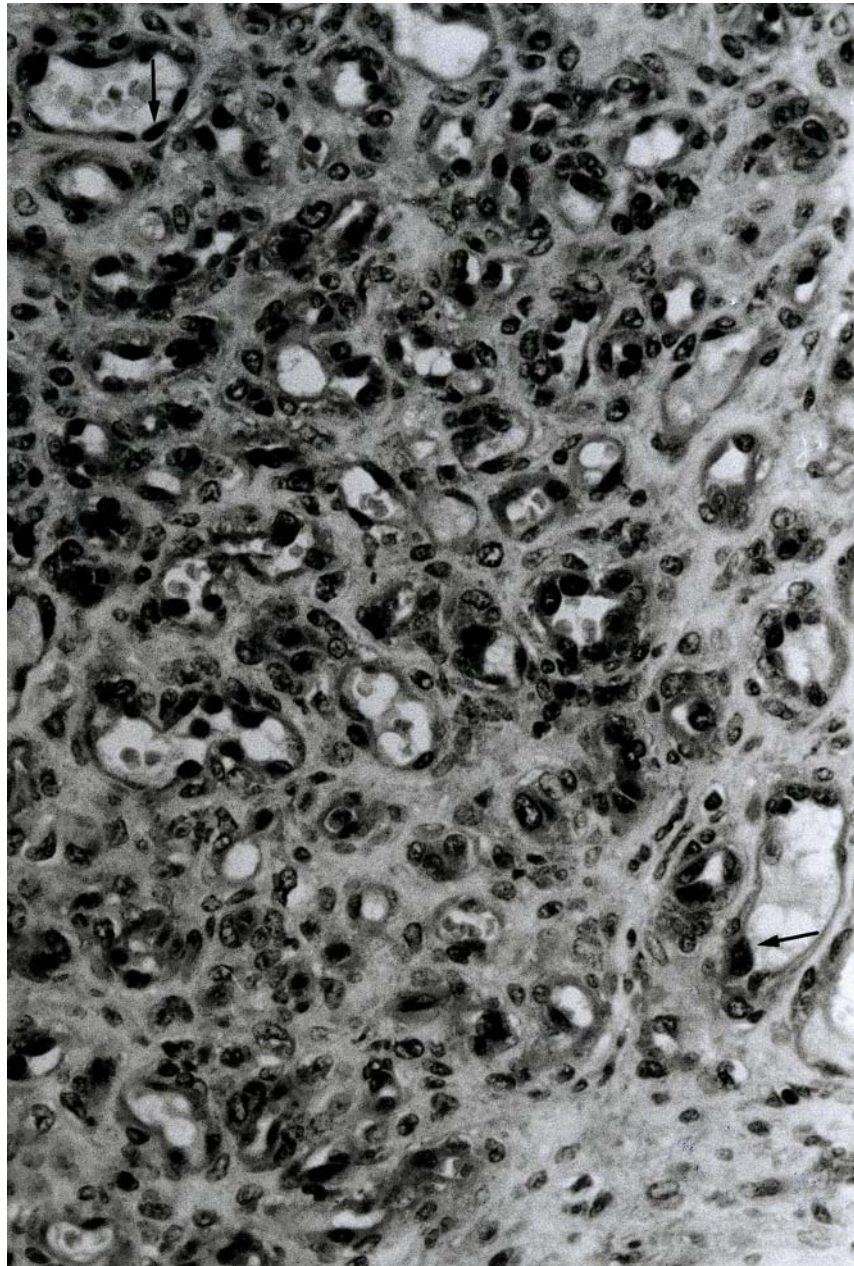


Abbildung 26:

Kräftige Expression von Angiopoietin-1 in Endothelzellen eines Chorangiomatoseherdes (Pfeil). 200x.

Die Proliferationsrate der Trophoblastzellen war in allen untersuchten Proben vergleichbar und zeigte in 10-30% eine positive Färbereaktion. Proliferierende Endothelzellen und Fibroblasten waren in geringer Zahl $< 10\%$ bei solitären Chorangiomen und in höherer Zahl 10-20% der Chorangiomatosen nachweisbar. Hier fanden sich einzelne Mitosen in Endothelzellen.

Diskussion und Interpretation der Ergebnisse

Bereits hinsichtlich der klinischen Befunde ergaben sich auffällige Unterschiede zwischen den Untersuchungskollektiven. So fiel auf, daß das mütterliche Alter in der Gruppe der Kontrollplazenten deutlich unter dem der Plazenten mit Chorangiomen lag. Dies erscheint insofern auffällig, als auch chromosomale Aberrationen (etwa die Trisomie 21) häufiger bei Frauen über dem 30. Lebensjahr zu beobachten sind (Vogel 1996). Inwiefern chromosomale Veränderungen ursächlich an der Entwicklung der Chorangiome sind, muß Spekulation bleiben. Es sind nur wenige Untersuchungen hinsichtlich dieser Fragestellung durchgeführt worden, was darauf zurückzuführen sein dürfte, daß es sich bei Chorangiomen zumeist um Zufallsbefunde handelt und die Plazenten bereits formalinfixiert zur Untersuchung gelangen, was entsprechende Untersuchungsgänge und deren Aussagekraft erschweren. Die wenigen bislang durchgeführten Untersuchungen erbrachten keinerlei numerische oder strukturelle Chromosomenanomalien in Chorangiomen (Kim et.al.1971, Cash und Powell 1980).

Hinsichtlich der Schwangerschaftskomplikationen ergaben sich Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen. Wir sahen je zwei Fälle von Frühgeburt bei Chorangiom bzw. Chorangiomatose, daneben das Hellp-Syndrom und Fälle von Gestationsdiabetes. Diese Komplikationen fanden sich am häufigsten in Plazenten mit solitärem Chorangiom, wohingegen aufgrund der betroffenen Parenchymmasse entsprechende Befunde eher bei den multiplen Chorangiomen zu erwarten gewesen wären. Es könnte sich einerseits angesichts der Größe des Kollektivs von 30 Fällen um ein zufälliges Ergebnis handeln. Dies erscheint jedoch wenig wahrscheinlich, betrachtet man die weiteren morphologischen Auffälligkeiten der Plazenten. Während sich eine Zottenreifungsarretierung in 10% der Kontrollplazenten zeigte, wiesen 40% der Plazenten mit Chorangiomatose und sogar 63% der Plazenten mit solitärem Chorangiom diese zusätzliche Reifungsstörung auf. Erklärbar wäre der Befund, ginge man davon aus, daß die Kombination der Reifungsstörung mit dem Auftreten des Chorangioms zu den beschriebenen Schwangerschaftskomplikationen führen. Ebenso sollten weitergehende Studien der Frage nachgehen, ob im Umkehrschluß nicht die Zottenreifungsarretierung, die eine verminderte Gefäßausstattung einzelner Zottenabschnitte und damit eine Minderung der Diffusion der Plazenta nach sich zieht reaktiv die tumorartige Hypervaskularisation induziert.

Zusammenfassend ließen sich klinisch und immunhistochemisch Unterschiede zwischen normalen Plazenten und Plazenten mit Chorangiomen nachweisen. Das multiple Auftreten

von Chorangiomen steht offenbar in Zusammenhang mit einer verstärkten Expression von bFGF und Angiopoietin-1, was sich durch eine erhöhte Proliferationsrate bestätigt.

8.2.11 Differenzierung der Wachstumsfaktorexpression bei Chorangiom - Subtypen (Kasuistik endotheliomatöses Chorangioms bei einem Hellp- Syndrom)

Untersuchungsschwerpunkt einer weiteren Studie war die Frage, ob sich – ähnlich anderen tumorartigen Veränderungen - ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen der Proliferationsrate und der Größe eines Chorangioms herleiten läßt. Diese Untersuchung wurde am Fallbeispiel eines ungewöhnlich großen Chorangioms durchgeführt, bei einer Patientin mit Hellp-Syndrom als Komplikation. Erstmals wurde zudem die unten näher erläuterte und dargestellte Apoptoserate mitbetrachtet. Diese Untersuchung wurde bereits publiziert und wird auf den folgenden Seiten als Sonderdruck abgebildet.

GUSCHMANN, M.: Großes Chorangiom bei HELLP-Syndrom

gynäkol. prax. 26, 325–330 (2002)
Hans Marseille Verlag GmbH München

Großes Chorangiom bei HELLP-Syndrom

M. GUSCHMANN

Abteilung für Paidopathologie und Plazentologie
des Institutes für Pathologie,
Klinikum Charité,
Campus Virchow-Klinikum
der Humboldt-Universität Berlin

Mütterliche und kindliche Komplikation bei Chorangiomen von Größe abhängig – eigene Beobachtung eines großen Plazentatumors bei HELLP-Syndrom

Einleitung

Chorangiome sind hamartomatöse Läsionen, die in etwa 1% aller Plazenten gefunden werden (1–5). Sie sind die häufigsten Neubildungen der Plazenta, gelten als Fehldifferenzierungen des ortsständigen Gewebes, gehen vom villösen Gefäß- und Bindegewebe aus und werden ab dem 2. Schwangerschaftsdrittel beobachtet (4, 5). Histologisch bestehen die von Chorionepithel überzogenen Läsionen aus Kapillaren und Bindegewebe, die in unterschiedlichem Mischungsverhältnis zueinander stehen (2, 5).

In aller Regel sind Chorangiome langsam wachsende kapillarreiche proliferationsarme Veränderungen und häufig Zufallsbefunde bei der histologischen Begutachtung der Plazenta. Extreme Seltenheiten sind hingegen Chorangiome mit hoher Wachstumsrate, nachweisbaren Mitosen und der histologischen Ähnlichkeit zu Sarkomen (6, 7).

Im Folgenden beschreiben wir ein solches Chorangiom unter Betrachtung der Ausstattung von Wachstumsfaktoren, der Proliferationsrate sowie der Rate an BCL-2 positiven Zellen. Daneben wird auf die Problematik des gleichzeitigen Auftretens eines Chorangioms und eines HELLP-Syndroms eingegangen.

Eigene Beobachtung

Bei einer 26-jährigen I-Gravida entwickelte sich eine Präeklampsie. Erste Symptome zeigten sich in der 29. Schwangerschaftswoche mit Ödemen der unteren Extremitäten und zunehmendem Hypertonus. Trotz symptomatischer Behandlung verschlechterte sich in den folgenden Wochen der Zustand mit Sehstörungen, Schwindelgefühl, Übelkeit und Erbrechen. Es wurde die Diagnose eines HELLP-Syndroms und sonographisch zudem die Verdachtsdiagnose eines Chorangioms der Plazenta gestellt. Sectio in der 35. (+5) SSW. Die Frau wurde von einem hypotrophen männlichen Frühgeborenen (Gewicht: 2000 g, Körperlänge: 46 cm) entbunden. Der postnatale Verlauf für Mutter und Kind war komplikationslos.

Plazenta: 645 g schwer, 19 × 17 × max. 4,5 cm groß. Eihäute und Nabelschnur ohne pathologischen Befund. Auf der Schnittfläche zeigte sich

ein $6,5 \times 5 \times 4,5$ cm großer Tumor, die Deckplatte vorwölbbend (Abb. 1). Die Schnittfläche des scharf begrenzten Tumors war grau-gelb und lobuliert (Abb. 2).

Plazenta- und Chorangiom wurden in 4%igem gepuffertem Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. HE- sowie Trichrom-Färbung nach MASSON GOLDNER. Immunhistochemische Untersuchungen:

APAAP-Technik an entparaffinisierten $4 \mu\text{m}$ dicke Schnitten. Verwendet wurden der Endothelzellmarker CD 31 (Dako, Verdünnung 1:100), der Antagonist gegen den Wachstumsfaktor VEGF (Dianova, Verdünnung 1:5), der »Antiapoptosemarker« BCL-2 (Dako, Verdünnung 1:80), der Proliferationsmarker Mib-1, (Dianova, Verdünnung 1:40), der primäre Fibroblasten-Wachstumsfaktor BFGF (Dianova, Verdünnung 1:5).

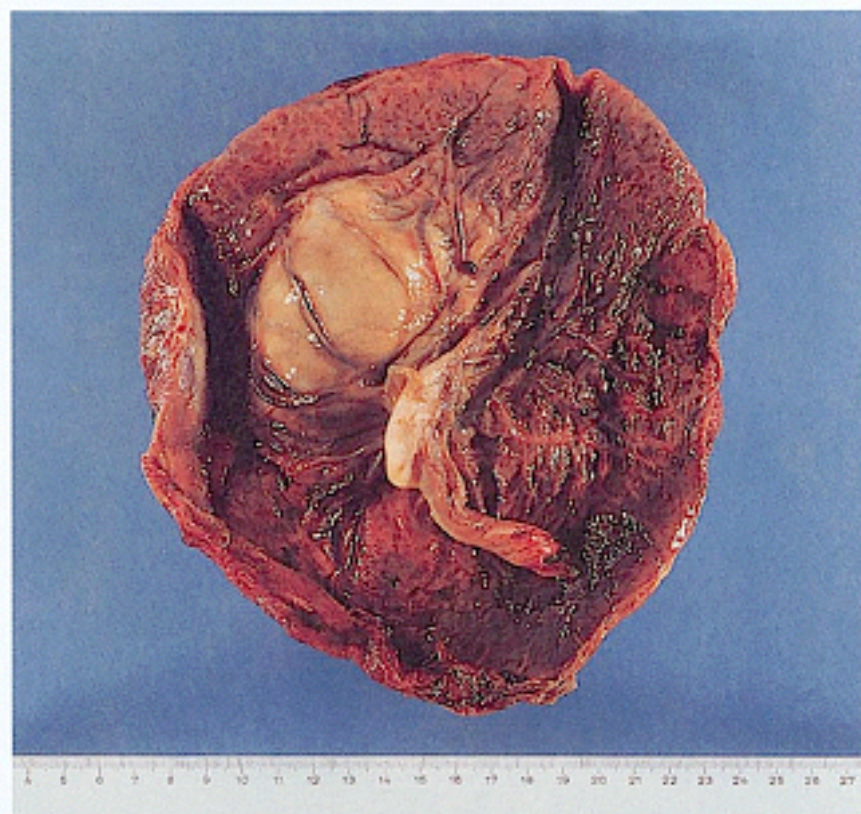


Abb. 1
Plazenta der 36. SSW mit einem die Deckplatte vorwölbbenden Chorangiom

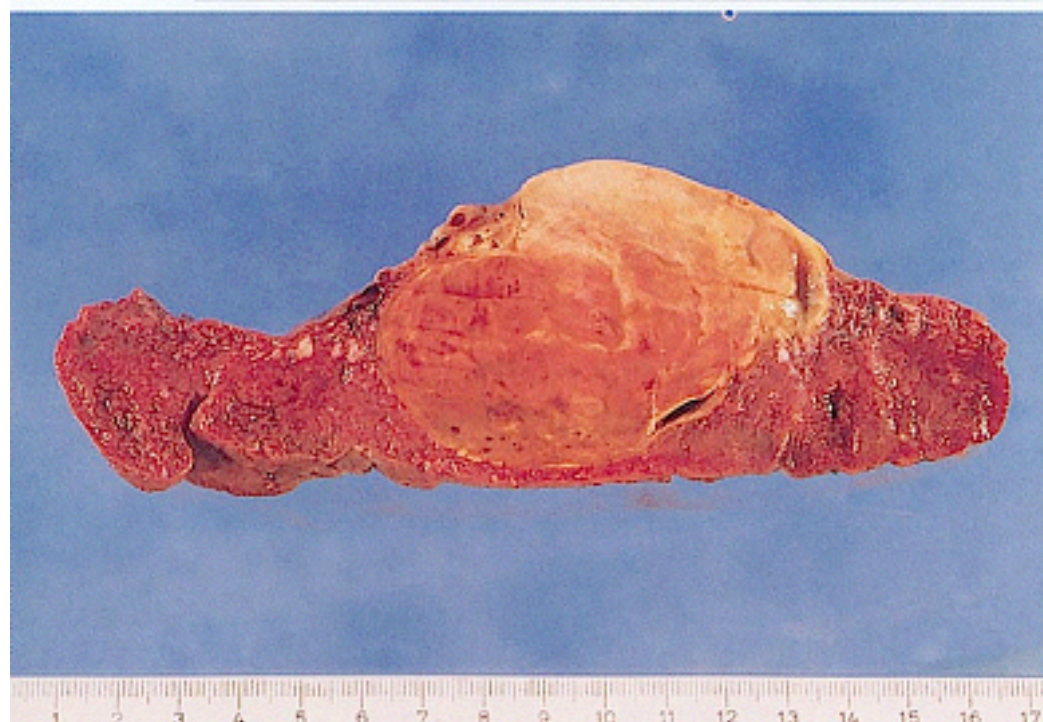


Abb. 2
Schnittfläche einer Plazenta der 36. SSW. Zentral ein lobuliertes Chorangiom, die gesamte Plazentahöhe durchsetzend

Abb. 3
Endotheliomatöses
Chorangiom mit hoher
Zahl proliferierender Zellen
(Pfeile); Ki 67, 400fach

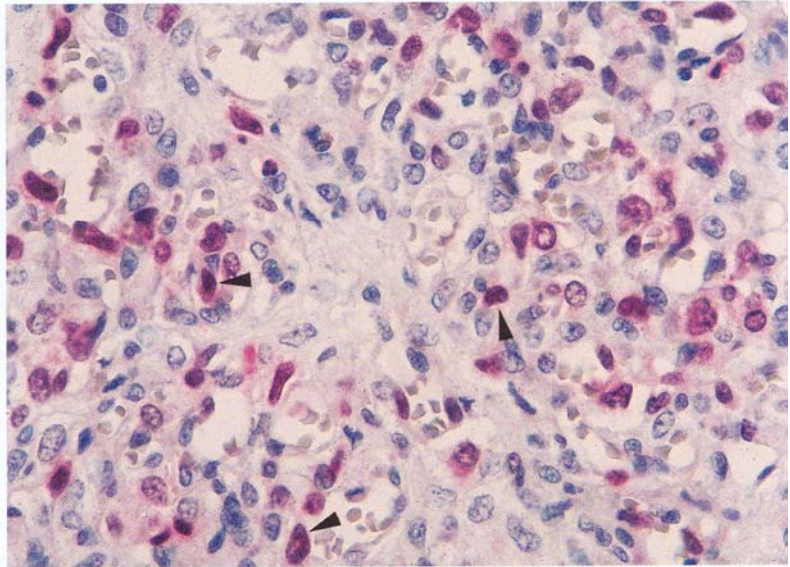
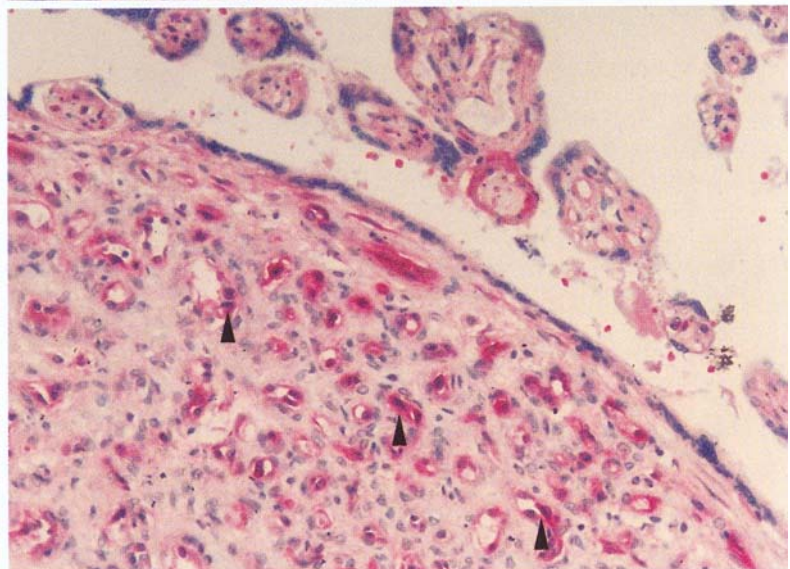


Abb. 4
Histologischer Befund
eines Chorangioms mit
hoher Expression des pri-
mären Fibroblastenwachs-
tumsfaktors (BFGF) (Pfeile).
Angrenzende tumorfreie
Plazenta mit geringer
Expression des Wachs-
tumsfaktors (oben rechts
und links). BFGF, 200fach



Histopathologischer Befund

Der Tumor zeigte ein gefäßreiches bindegewebiges Stroma mit überwiegend endotheliomatösem Aufbau. Wir fanden große, sich in das Gefäßlumen vorwölbende Endothelzellen. Vielfach lagen diese dicht beieinander; oft war ein Lumen nicht nachweisbar, und es stellte sich ein kernreiches solides Gewebe dar. Wir sahen eine deutlich gegenüber dem umgebenden Plazentaparenchym erhöhte Zahl an proliferierenden Zellen (Abb. 3).

Die Zahl an apoptoseinhibierten Zellen war nicht erhöht. Es zeigten sich nur wenige positiv markierte Zellen im Tumor sowie im Zottenstroma der tumorfreien Plazenta. Eine einheitlich BCL-2-positive Markierung zeigt der Trophoblastzellsaum.

Wir fanden Mitosen in Endothelzellen und Fibroblasten. Die Zahl an BFGF exprimierenden Zellen war innerhalb des Chorangioms gegenüber der Plazenta deutlich erhöht (Abb. 4).

Eine Markierung zeigte sich in Endothelzellen und Fibroblasten. Die Zahl an VEGF exprimierenden Zellen in der Plazenta sowie im Chorangiom war gleichermaßen hoch. Positive Markierungen zeigten Endothelzellen, Fibroblasten, Makrophagen sowie der umgebende Trophoblastsaum.

Die tumorfreie Plazenta wies neben den beschriebenen mehrzeitigen Durchblutungsstörungen eine kleinherdige Zottenreifungsarretierung auf.

Diskussion

Das Chorangiom ist eine tumorartige Läsion im Sinne eines Hamartoms. Erstbeschreiber war CLARKE 1798 (8). Es handelt sich um meist mikroskopisch kleine Neubildungen, zu finden vor allem an der fetalen Seite der Plazenta, zumeist dicht unterhalb der chorialen Deckplatte (4, 9, 10).

Klinische Bedeutung gewinnen Chorangiome durch Komplikationen in der Schwangerschaft, die in Zusammenhang mit der Tumorgroße auftreten (1). Als kritische Größe gelten 5 cm im Durchmesser bzw. ein multiples Auftreten (11). Die intrapartale Mortalität ist bedingt durch Blutungen bei Gefäßstielrupturen und die vorzeitige Plazentalösung.

Kindliche Komplikationen lassen sich auf die Anämie bei arteriovenöser Shuntbildung zurückführen. Als Folgen können eine Kardiomegalie oder Ödeme entstehen (2–5, 12). Chorangiome sind, assoziiert mit Gefäßnaevi, bei Neugeborenen beschrieben (13).

Mütterliche Komplikationen in Kombination mit dem Wachstum des Chorangioms sind vor allem das Hydramnion und Blutungen. Ein HELLP-Syndrom wurde bislang nicht als Komplikation eines Chorangioms beschrieben.

Das HELLP-Syndrom, eine schwerwiegende Verlaufsform einer Präeklampsie, entwickelt sich häufig zwischen der 32. und 34. Schwangerschaftswoche. Es ist die Folge einer Endotheldysfunktion und intravaskulärer Koagulation mit Störung der Mikrozirkulation.

Die klinischen Kardinalsymptome des HELLP-Syndroms sind epigastrische Schmerzen in Kombination mit Übelkeit und Erbrechen. Daneben zeigen sich ein Hypertonus, eine Proteinurie sowie ansteigende Leberenzyme, hier vor allem der Aspartat- und der Alanin-Transaminase (4). Aufgrund des häufig unvorhersehbaren Verlaufes der Erkrankung und vor allem aufgrund der sonographischen Verdachtsdiagnose eines gleichfalls bestehenden großen Plazentatumors mit möglicher Einschränkung der Plazentafunktion entschloss man sich bei unserer Patientin zur raschen Beendigung der Schwangerschaft.

Das histologische Bild eines Chorangioms kann variieren. In etwa 60% finden sich kapilläre Chorangiome, in 23% fibröse Subtypen. Daneben sieht man gemischt kapillär-kavernöse Mischformen (8). Selten finden sich zelldichte spindelige, proliferationsaktive und maligne erscheinende Formen (6, 7). Metastasen oder Kapseldurchbrüche sind bislang nicht beschrieben (7). Ein invasives Wachstum sahen auch wir nicht.

Die genaue Ätiologie der tumorartigen Veränderung ist seit ihrer Erstbeschreibung unklar. Clarke (8), vermutete den Ursprung dieser Läsionen in den Gefäßen. DUNN (14) hielt Chorangiome für echte Neoplasien und begründete seine Aussage mit der Beobachtung gelegentlicher Mitosen.

Für die Histogenese der gefäßreichen Läsionen war die Frage von Bedeutung, ob Differenzen in der Expression von Wachstumsfaktoren zwischen dem Chorangiom und der Plazenta bestehen. Jede Angiogenese ist unmittelbar abhängig von Wachstumsfaktoren. Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) spielt eine wesentliche Rolle, stellt er doch einen endothelzellspezifischen Wachstums- und Permeabilitätsfaktor dar und ist einer der wichtigsten Faktoren für die Gefäßentwicklung (15).

Der primäre Fibroblasten-Wachstumsfaktor (BFGF) ist ein ebenfalls mitogen wir-

kender angiogener Faktor mit Wirkung in der Plazenta. Unter seiner Wirkung kommt es in Organen und Tumoren zur Proliferation der Gefäßzellen und zum Zellwachstum.

In der Plazenta wird BFGF von Endothelzellen und glatten Muskelzellen der placentaren Gefäße sowie von Trophoblastzellen exprimiert (16, 17).

Die gleichermaßen hohe Zahl an VEGF exprimierenden Zellen in der Plazenta und dem Chorangiom sahen wir als eine bereits maximale Stimulation der Plazenta während der fetalen Entwicklung an. BFGF exprimierende Zellen waren in der tumorfreien Plazenta in geringerem Maße nachweisbar als im untersuchten Chorangiom. BFGF könnte damit einen Einfluss auf das Wachstum bei Chorangiomen haben.

Neben der Proliferationsrate kann auch eine verlängerte Überlebenszeit von Tumorzellen zu einer Tumorprogression führen. Die physiologische Funktion des Protoonkogens BCL-2 ist die Inhibition des programmierten Zelltodes, seine Dysregulation ist der vorherrschende pathogenetische Mechanismus bei der Entstehung zahlreicher Tumoren (18). Damit lässt die Bestimmung der BCL-2-Expression Rückschlüsse auf das Wachstum von Tumoren zu (19, 20).

Die Zahl der apoptoseinhibierten Zellen im Tumor und in der Plazenta unterschieden sich jedoch nicht. Damit scheint die Hemmung der Apoptose vom Wachstum des Chorangioms unabhängig zu sein.

Weitergehende Untersuchungen zur Untermauerung dieser Ergebnisse sollten sich an einer größeren Zahl von Chorangiomen verschiedenen Subtyps anschließen.

Es erschien sinnvoll, in diesen Studien weitere Wachstumsfaktoren, aber auch Antagonisten miteinzubeziehen.

Fazit für die Praxis

Chorangiome sind hamartomatöse Gefäßprozesse, deren Wachstum möglicherweise abhängig von der Expression von Wachstumsfaktoren ist. Chorangiome mit einer Größe über 5 cm bedeuten – vor allem bei kombiniertem Auftreten mit weiteren Schwangerschaftskomplikationen – ein hohes Risiko sowohl für die Mutter als auch für das Ungeborene.

Zusammenfassung

Berichtet wird über ein ungewöhnlich großes endotheliomatöses Chorangiom mit hoher Proliferationsrate, Mitosen und hoher Expression von Wachstumsfaktoren. Die tumorartige Veränderung befand sich in der Plazenta einer 26-jährigen I-Gravida mit HELLP-Syndrom. Die Schwangerschaft wurde in der 35. (+5) SSW per Sectio beendet.

Chorangiome sind Hamartome der Plazenta. Klinische Bedeutung gewinnen sie durch Komplikationen, die in Zusammenhang mit ihrer Größe auftreten, wie das Hydramnion, die Gestose und Blutungen. Kindliche Komplikationen lassen sich auf hämodynamische Veränderungen aufgrund der arteriovenösen Shuntbildung zurückführen.

Angeichts der ungeklärten Histogenese der Tumoren untersuchten wir die Ausstattung des Tumors auf die Wachstumsfaktoren VEGF und BFGF. Während eine gleichermaßen hohe Zahl an VEGF exprimierenden Zellen in der tumorfreien Plazenta und dem Chorangiom nachweisbar waren, zeigten sich im Tumor mehr BFGF-positive Zellen als im umgebenden Gewebe. BFGF hat damit möglicherweise einen Einfluss auf die Tumorentwicklung bei Chorangiomen. Die Rate an apoptoseinhibierten Zellen war im Tumor im Vergleich zum umgebenden Plazentagewebe nicht erhöht, sodass Faktoren den physiologischen Zelltod betreffend auf das Wachstum der Veränderung offenbar keinen Einfluss nahm.

GUSCHMANN, M.: Large chorangioma in the case of HELLP syndrome

Summary: We reported on an unusually large endotheliomatous chorangioma with high rate on proliferating cells, mitosis and expression of angiogenic growth factors. The tumor-like lesion was in the placenta of a 26-years-old primigravida with hellp syndrome. The pregnancy was terminated in the 35 +5 gestational week by cesaerean sectio. Chorangiomas are hamartomatous lesions. They become clinical evidence by complications, which occur in connection with their size, like the hydramnion, gestosis and bleedings. Childlike complications can be attributed to haemodynamic modifications due to the arteriovenous formations. In view of the unclear histogenesis of the tumor we examined in the explained case the configuration of the chorangioma for the growth factors VEGF and BFGF. During an equally high number at VEGF expression cells in the regular placenta and the chorangioma were provable, showed up in the tumor more BFGF positive cells than in the surrounded tissue. BFGF has thereby possibly an influence on the tumor development. The rate on apoptotic-inhibited cells was not increased in the tumor in comparison to the surrounded tissue, so that factors about the physiological cell death concerning in the available case on the growth of the tumor are obvious without influence.

Key words: *Chorangioma – VEGF – apoptosis – proliferation – BFGF – HELLP syndrome*

Literatur

1. Becker V, Röcklein G. Pathologie der weiblichen Genitalorgane I; Spezielle pathologische Anatomie. Band 20/I. Berlin-Heidelberg-New York: Springer; 1989. S. 25f.
2. Schultz-Hetzel I. Über das Chorangiom. Arch Gyn 1978; 225: 131–146.
3. Sieracki JC, et al. Chorangiomas. Obstet Gynecol 1975; 46: 155–159.
4. Vogel M. Atlas der morphologischen Plazentadiagnostik. 2. Aufl. Berlin-Heidelberg-New York: Springer; 1996. S. 79–80.
5. Zahradka M, Zahradka W, Mach S. Chorangiom der Plazenta. Zentralbl Gynakol 1990; 112: 1309–1313.
6. Majlessi HF, Wagner KM, Brooks JJ. Atypical cellular chorangioma of the placenta. Int J Gynecol Pathol 1983; 1: 403–408.
7. Mesia AF, Mo P, Ylagan LR. Atypical cellular chorangioma. Arch Pathol Lab Med 1999; 123: 536–538.
8. Clarke J. Account of a tumor found in the substance of the human placenta. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1798; 1: 361, 88.
9. Kühnel P. Placental chorangioma. Acta Obstet Gynec Scand 1933; 13: 143.
10. Wolff K. Die stromatogenen Tumoren der Placenta mit besonderer Berücksichtigung der Chorion-Angiome. Ihre Kasuistik, ihre Stellung in der Onkologie und ihre Klinik [Inaug Dissertation]. Kiel: Universität Kiel; 1927.
11. Dorman SL, Cardwell MS. Ballantyne syndrome caused by a large placental chorioangioma. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 1632–1633.
12. Sumarthy V, Grimes EM, Miller GL. Chorioangioma of the placenta. Missouri Med 1973; 70: 647.
13. Manzke H, Mau G. Korrelation schwangerschaftsanamnestischer und klinischer Befunde mit dem Auftreten von Naevi flammei bei Neugeborenen. Monatsschr Kinderheilkd 1975; 123: 124–127.
14. Dunn RJS. Hemangioma of placenta (Chorioangioma). Br J Obstet Gynaecol 1959; 66: 51.
15. Heits F, Wiedermann GJ, Jelkmann W. Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor VEGF stimuliert die Angiogenese im Guten wie im Bösen. Dtsch Med Wochenschr 1998; 123: 259–265.
16. Cattini PA, et al. Immunolocalisation of basic fibroblast growth factor (bfgf) in growing and growth-inhibited placental cells: a possible role for bfgf in placental cell development. Placenta 1991; 12: 341–352.
17. Hamai Y, et al. Evidence for basic fibroblast growth factor as a crucial angiogenic growth factor, released from human trophoblasts during early gestation. Placenta 1998; 19: 149–155.
18. Kim CJ, et al. Patterns of bcl-2 Expression in Placenta. Pathol Res Pract 1995; 191: 1239–1244.
19. Kroemer G. The proto-oncogene bcl-2 and its role in regulating apoptosis. Nat Med 1997; 3: 614–620.
20. Reed JC. Bcl-2 and the regulation of programmed cell death. J Cell Biol 1994; 124: 1–6.

Dr. M. GUSCHMANN
Abteilung Paidopathologie
und Plazentologie
Charité – Campus Virchow-Klinikum
der Universität
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Michael.Guschmann@charite.de

9. Apoptose

Unter physiologischen Bedingungen wird in körpereigenen Geweben durch regulatorische Mechanismen eine Homöostase der Zellzahl aufrechterhalten. Zellen in der sogenannten G₀- oder G₁-Phase sind proliferationsfähig und können über Synthese und Teilung zu einem Anstieg der Zellzahl oder zur Zelldifferenzierung führen. Alternativ zur Proliferation kann es über den Weg der Apoptose zur Abnahme der Zellzahl kommen, um funktionslose, geschädigte oder für den Organismus schädliche Zellen zu eliminieren (Wagener 1995). Diese morphologisch definierte Form des Zelltodes, 1972 durch Kerr erstmals beschrieben, wurde in Anlehnung an den griechischen Begriff für Laubabwurf "Apoptose" genannt (Kerr et.al.1972). Die Apoptose ist ein physiologischer Vorgang zur Aufrechterhaltung des Gleichgewichtes zwischen Zellneubildung und Zelluntergang. Sie bezeichnet die aktive Selbstzerstörung einer isolierten Einzelzelle. Während die Nekrose auf einer unvorhergesehenen und unmittelbar tödlichen Zellschädigung beruht, handelt es sich bei der Apoptose um ein vorbereitetes Programm, das in bestimmten Situationen durch den Zellstoffwechsel aktiviert wird. Der Untergang von Zellen nach physiologischen Bedingungen stellt einen geregelten Prozess unter strikter molekularer Kontrolle dar. Sowohl die Sensitivität einer Zelle gegenüber einem Zelltod induzierenden Stimulus als auch der Ablauf des „Zelltodprogramms“ unterliegen einer komplexen genetischen Steuerung. Diese erfolgt komplementär zum Prozess der Proliferation (Jäckel 1998, Wiezorrek et.al.2000). Eine Störung im Prozeß des Zellunterganges kann zur unbalancierten Expansion des vorhandenen Zellpools führen, im Sinne des Verlustes des Gleichgewichts zwischen Zellzuwachs und Absterberate. Als extreme Konsequenz kommt es zum Zusammenbruch der Gewebshomöostase, wie sie im Rahmen eines malignen Tumorwachstums zu beobachten ist (Wiezorrek et.al.2000). Nach externer oder interner Determinierung kann das Apoptose-Programm in jeder Körperzelle in einer ultrastrukturell charakteristischen Sequenz ablaufen (Jäckel 1998).

Dabei kommt es zunächst durch Kondensation des Chromatins entlang der nukleären Membran zur Schrumpfung der Zelle. Morphologisch rundet sich die Zelle dabei ab und tritt - ähnlich wie bei der Mitose - aus dem umgebenden Gewebsverband heraus. Nachfolgend entstehen Protuberanzen an der Plasmamembran ("membrane blebbing"). Im Zellkern lassen sich charakteristische Chromatinverklumpungen beobachten, denen eine systematische

Zerlegung der DNA in nukleosomale Fragmente zugrunde liegt (Jäckel 1998). Der DNA-Abbau über Kondensierung und Fragmentierung in Mono- und Oligonukleosome durch Proteinasen und Kalzium-abhängige endogene Nukleasen endet in der Abschnürung von Kernbruchstücken. Am Ende des nur wenige Stunden dauernden Prozesses gliedert sich die betroffene Zelle in mehrere membranumschlossene Körperchen auf („apoptotic bodies“). Makrophagen phagozytieren die Endprodukte der Apoptose (Wiezorrek et.al.2000). Verglichen mit der Nekrose behält die apoptotische Zelle somit eine intakte Membranen, so daß ihre möglicherweise schädigenden Inhaltsstoffe nicht unkontrolliert in den Extrazellularraum freigesetzt werden und eine Entzündungsreaktion ausbleibt (Jäckel 1998).

Das Wachstum eines bösartigen Tumors resultiert aus dem Verhältnis von Zellteilungen zu Zellverlusten. Während man in der Zellteilung traditionell den maßgeblichen Parameter für die Progression und die Prognose eines Tumorleidens sah, findet in den letzten Jahren der Zelltod als ein Faktor negativen Wachstums zunehmend Beachtung (Jäckel 1998). Ein Tumor weist in der Regel einen mehr oder weniger großen Nettozuwachs an Zellen auf, d.h. die das Normalgewebe kennzeichnende Homöostase ist zugunsten der Zellproliferation verschoben. Nach dem Zufluß-Abfluß-Prinzip kann dieser Störung sowohl ein gesteigerter Input als auch ein verminderter Output zugrunde liegen. Neuere Untersuchungen zeigen, daß eine Hemmung der Apoptose ein wesentlicher Vorgang im Rahmen der Karzinogenese ist und insbesondere den Prozeß der beginnenden Tumorerinvasion begleitet (Bedi et.al.1995, Birchall et.al.1995). Neben der zumeist erhöhten Proliferationsrate scheint somit eine regulative Störung des Zelltods zur Vermehrung maligner Zellen beizutragen (Hickman 1996).

Apoptose-Gene (bcl-2 Familie)

Unter den zahlreichen Modulatoren der Apoptose kommt den Genen der bcl-2-Familie eine zentrale Rolle zu (Jäckel 1998). Ihr regulativer Angriffspunkt liegt am Ende der zum Zelltod führenden Signalkaskade, so daß sie den überwiegenden Teil apoptotischer Prozesse beeinflussen können. Der genaue Wirkmechanismus ist noch unbekannt, er scheint jedoch teilweise durch eine Regulation der ICE (Interleukin-1 β -converting-Enzym) - Gene zustande zu kommen, die für verschiedene Proteasen kodieren und damit die mit der Apoptose verbundenen biochemischen Vorgänge einleiten (Rao und White 1997). Das erste und bislang am besten untersuchte Mitglied der bcl-2 Familie wurde in malignen Lymphomen der B-Zellreihe entdeckt und erhielt daher den Namen "B-cell-lymphoma-" (- bcl -). Seine

Überexpression führt zu einer Blockade des programmierten Zelltods, wodurch den Tumorzellen ein selektiver Überlebensvorteil entsteht. Abnorme Expressionsmuster von Genen der bcl-2-Familie finden sich in zahlreichen epithelialen Tumoren, wobei die der Deregulation zugrundeliegenden Mechanismen noch unklar sind. Je nach Tumorlokalisation weist bcl-2 dabei erstaunlicherweise unterschiedliche Beziehungen zu herkömmlichen klinisch-prognostischen Parametern auf. Im Gegensatz zu Tumoren der Mamma, der Schilddrüse und des Magen-Darm-Trakts scheint in Karzinomen der Kopf-Hals-Region eine hohe bcl-2 Expression mit einer geringen Differenzierung, einem fortgeschrittenen Stadium und - teilweise - mit einer ungünstigen Prognose der Erkrankung assoziiert zu sein (Jäckel 1998).

9.1 Apoptose in der Plazenta

Welche Kenntnisse existieren hinsichtlich des programmierten Zelltodes in der Plazenta?

Eine Apoptose findet in allen Trimestern der Schwangerschaft statt (Kim et.al.1995). Die intrazytoplasmatische Expression von bcl-2, als Maß für die Zahl der apoptoseinhibierten Zellen, wurde in villösen und extravillösen Trophoblastzellen, in Synzytiotrophoblastzellen, im Intermediärtrophoblasten, im Zottenstroma, in Kapillarendothelien, Hofbauerzellen, in der Dezidua und in Amnionepithelien nachgewiesen (Kim et.al. 1995). Über 50% der apoptotischen Zellen in der Plazenta sind Trophoblastzellen, weniger als 5% Endothelzellen. Die Häufigkeit des Auftretens der Apoptose variiert im Verlaufe der Schwangerschaft. Ihren Höhepunkt erreicht sie im dritten Trimester, hier weisen 0,07 bis 0,25% der untersuchten Zellen Zeichen der Apoptose auf. Ein Anstieg der Apoptose ist ab der 32. Schwangerschaftswoche in Zyto- und Synzytiotrophoblast nachweisbar (Kim et.al. 1995, Reed 1994). Die abnehmende bcl-2 Expression in der Plazenta mit fortschreitendem Gestationsalter ist korreliert mit der physiologischen Funktion von bcl-2, daß ab einem bestimmten Zeitpunkt das Zellüberleben keine zwingende Notwendigkeit mehr besitzt und der programmierte Zelltod am physiologischen Geburtstermin oder kurz davor einsetzen kann. Differenzen zwischen den Lokalisationen der apoptotischen Veränderungen in der Plazenta (Randbereich/ zentraler Anteil) waren nicht nachweisbar (Gerber et.al.1998, Nör et.al.1999, Spyridopoulos et.al. 1997)..

Aufgrund des oben beschriebenen Sachverhaltes erschien es von Wichtigkeit zu überprüfen, ob die Apoptoserate in Plazenten mit pathologischem Gefäßgehalt, insbesondere bei den

angesprochenen hamartomatösen Läsionen, verändert ist. Es war denkbar, daß das Chorangiomwachstum, ähnlich dem anderer Tumoren, durch eine Störung im apoptotischen Prozeß bedingt ist.

9.2 Proliferations- und Apoptoserate in Chorangiomen

In der vorliegenden Studie wurden die Zahl der sich darstellenden bcl-2 positiven Zellen in verschiedenen Zellkompartimenten der Plazenta untersucht, um eine mögliche Apoptoseinhibition in Zusammenhang mit dem Chorangiomwachstums zu untersuchen. Zur Komplettierung der Aussage hinsichtlich des Zellzyklus wurde die Zahl der proliferierenden Zellen im Plazentaparenchym sowie innerhalb der Chorangiome ebenfalls erfaßt.

Material und Methode:

Material: Wir untersuchten fünf Chorangiome der 38.- 42. Schwangerschaftswoche zwischen 1,2mm bis 9mm im Durchmesser. Die Chorangiome zeigten folgenden histologischen Typ: 1x endotheliomatös, 1x endotheliomatös/fibrös, 1x ausschließlich kapillär, 2x gemischt kapillär. Als Vergleichskollektiv dienten 10 unselektierte ortholog gereifte Plazenten der 38.- 42 Schwangerschaftswoche (SSW). Chorangiom- und Plazentagewebe wurden in 4%igem gepuffertem Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. H&E- sowie Trichrom-Färbung nach Masson Goldner wurden angefertigt. Die immunhistochemischen Untersuchungen wurden mit der APAAP-Technik an entparaffinisierten 4µm dicken Schnitten durchgeführt. Verwendet wurden: Endothelzellmarker CD 31 (Dako, Verdünnung 1:100), Antikörper: bcl-2 (Dako, Verdünnung 1:80), Proliferationsmarker Ki-67, (Dianova, Verdünnung 1:40).

Wir dokumentierten die Expression der bcl-2 innerhalb der Chorangiome und des regelhaften Plazentaparenchyms halbquantitativ, die Ki-67- positiven Zellen durch Auszählung und Erstellung von Mittelwerten innerhalb der Chorangiome sowie in 20 Blickfeldern der jeweiligen Plazenta bei 250facher Vergrößerung.

Die halbquantitativen Ergebnisse wurde erfaßt mit den Zeichen -, +, ++ oder mit +++ markiert. - bedeutete keine Färbung, + bedeutete 1-2 markierte Zellen, ++ bedeutete 3-5 markierte Zellen und +++ kennzeichnete eine starke Färbeintensität von mehr als 5 markierten

Zellen pro Blickfeld. Die Messungen wurden mittels des Leica Mikroskops „Leica DMRB“ durchgeführt.

Ergebnisse:

Kräftige bcl-2 Expression in Trophoblastzellen:

Zyto- und Synzytiotrophoblastzellen zeigten eine starke Expression des Antiapoptose-Proteins bcl-2 (Abb. 27). In Stromazellen der Plazentazotten und in Chorangiomen zeigte sich keine Expression von bcl-2.

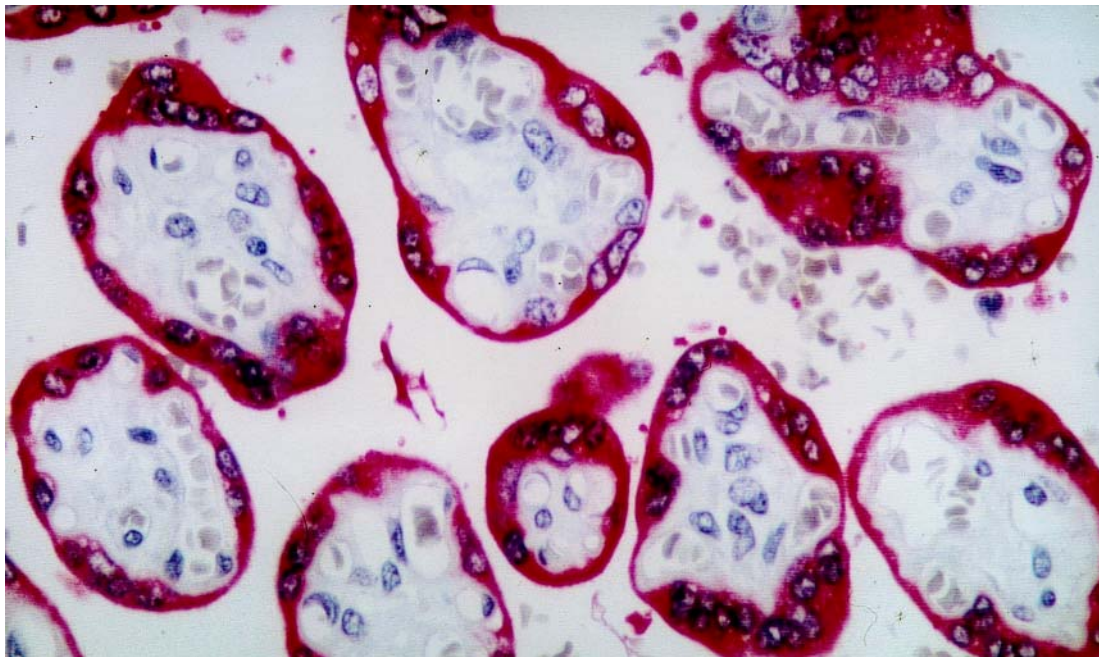


Abbildung 27:

Zyto- und Synzytiotrophoblastzellen mit Expression von bcl-2. 400x Vergr.

Differierende Proliferationsrate in Chorangiomen und Plazenten:

Zwischen den beurteilten Plazenten und den Chorangiomen zeigte sich ein differierender Proliferationsgrad. Proliferierende Zellen fanden sich nur vereinzelt innerhalb der Vergleichsplazenten (vgl. Seite 64, Abb. 16), hierbei handelte es sich um Endothelzellen. In den Chorangiomen zeigten sich 1-2 positive Zellen/Blickfeld im kapillären und dem gemischt kapillären-kavernösen Chorangiom, 2 positive Zellen/HPF (HPF = High Power Field = 400x Vergr.) im endotheliomatösen/fibrösen Chorangiom und 3-4 markierte Zellen/Blickfeld im Chorangiom vom endotheliomatösen Subtyp (Abb. 19 und 28).

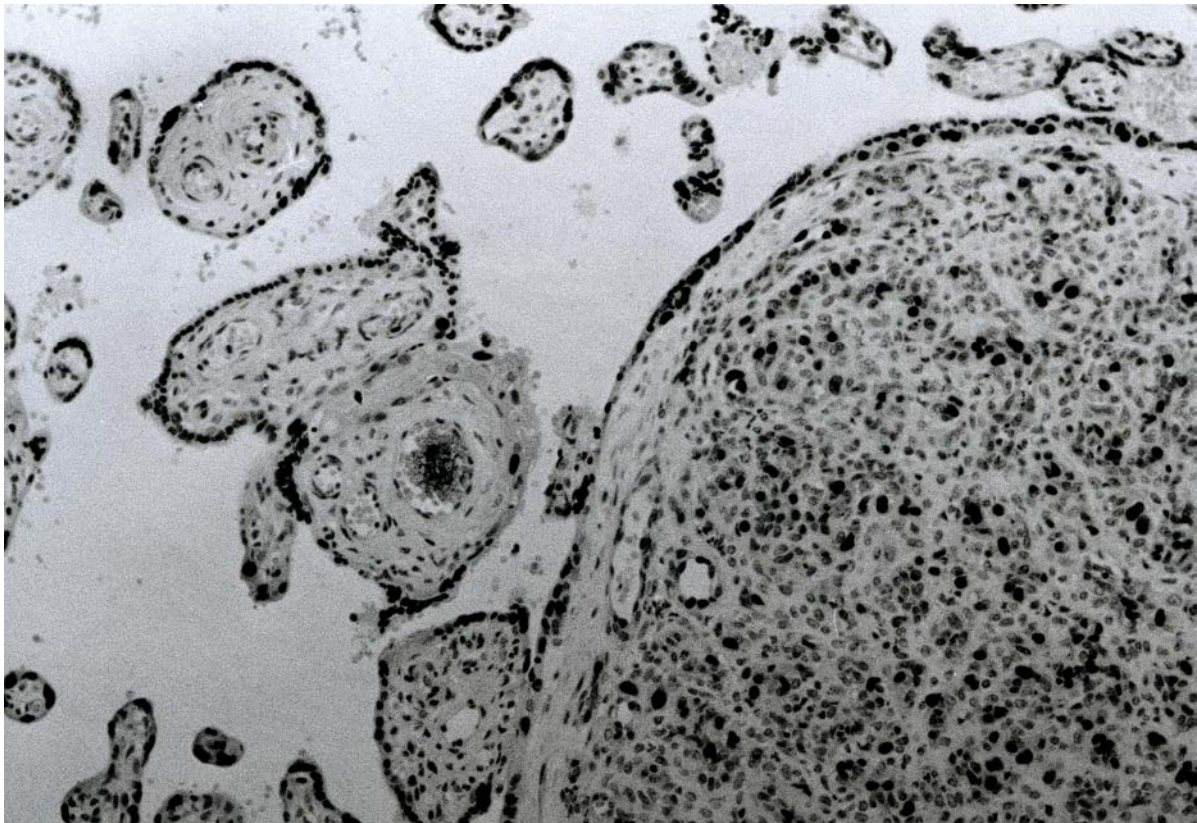


Abbildung 28:

Endotheliomatöses Chorangiom mit zahlreichen proliferierenden Fibroblasten und Endothelzellen im Stroma. Angrenzende Plazentazotten mit nahezu ausschließlicher Reaktion im Trophoblastzellsaum. Ki-67, 100x Vergr.

Diskussion:

Während sich die bislang publizierten Arbeiten in Zusammenhang mit Chorangiomen nahezu ausschließlich mit deren Komplikationen beschäftigten, existierten bis zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Monographie keine Studien über die Gefäßbildung in Chorangiomen in Zusammenhang mit der Apoptose oder der Proliferationsrate.

Interessant erschien in diesem Zusammenhang überdies, daß, laut Literaturangaben Wachstumsfaktoren, insbesondere VEGF, als ein „survival-factor“ für Endothelzellen gelten kann, indem die Expression des Anti-Apoptose Proteins bcl-2 induziert wird (Kroemer 1997, Gerber et.al. 1998, Reed 1994, Spyridopoulos et.al. 1997, Pösl et.al. 1994, Nör et.al. 1999).

Die vorliegenden Ergebnisse demonstrieren eine kontinuierliche und kräftige Expression des Zyto- und Synzytiotrophoblasten für bcl-2 im dritten Trimester. Im Zottenstroma fanden sich keine positiven Zellen. Diese Ergebnisse decken sich mit denen von Kim 1995 und Mochizuki 1998, die eine Expression von Bcl-2 in allen Trimestern der Gravidität im Zyto- und Synzytiotrophoblast nachweisen konnten. Zudem sahen sie bis zur 32. Schwangerschaftswoche eine bcl-2-Expression auch in Fibroblasten, Hofbauerzellen und in Endothelien. Nach der 32. Schwangerschaftswoche sinkt die Expression im Stroma. Das deutet auf eine hohe proliferative Aktivität der Plazenta mit geringer Apoptose im ersten Trimester hin (Kim et. al. 1995, Mochizuki et.al. 1998).

Bcl-2 übernimmt offenbar auch in der Plazenta, und hier betont im Zyto- und Synzytiotrophoblasten, die Funktion eines Proliferations- und Differenzierungsmarkers. Die abnehmende bcl-2 Expression in der Plazenta mit fortschreitendem Gestationsalter ist korreliert mit der physiologischen Funktion von bcl-2, daß ab einem bestimmten Zeitpunkt das Zellüberleben keine zwingende Notwendigkeit mehr besitzt und der programmierte Zelltod am Geburtstermin oder kurz zuvor einsetzen kann (Kim et. al. 1995). Im Stroma der Chorangiome ließen sich keine bcl-2 positiven Zellen nachweisen. Diese fanden sich einzig innerhalb der Trophoblastzellen, die die Chorangiome umgaben. Das deutet darauf hin, daß die Apoptoseinhibition beim Wachstum des Chorangioms, zumindest zum untersuchten Zeitpunkt, im letzten Schwangerschaftstrimester, keine wesentliche Rolle spielt. Stromazellen verhalten sich in Chorangiomen gleichartig wie innerhalb der regulär verzweigten und regelrecht kapillarisierten Plazentazotten. Auch dies kann als ein Hinweis gelten, daß es sich bei Chorangiomen um eine lokalisierte Verzweigungsstörung der Plazentazotten mit überschießender Kapillarisierung handelt, im Sinne eines Hamartoms.

10. Besondere Tumorformen in der Plazenta

Neben den zuvor beschriebenen Formen der plazentaren Hypervaskularisierung existieren weitere, wenn auch seltenere Tumoren in der Plazenta bzw. der Nabelschnur, die mit einer abnorm erhöhten Vaskularisierung einhergehen. Exemplarisch sollen im folgenden das Angiomyxom und das intraplazentare Chorionkarzinom als Tumorformen dargestellt und hinsichtlich ihrer Ausstattung mit einzelnen der bereits oben beschriebenen Wachstumsfaktoren untersucht werden.

10.1 Angiomyxom der Nabelschnur

Echte gefäßbildende Tumoren der Plazenta bzw. der angrenzenden Nabelschnur sind extreme Raritäten. In der Nabelschnur finden sich nahezu ausschließlich Hämangiome (Carvounis et.al. 1978). Angiomyxome hingegen sind ungewöhnliche und außerordentlich seltene Neubildungen (Yavner und Redline 1989).

Kasuistik:

Bei der Kindsmutter handelte es sich um eine 18jährige Erstgravida. Bei einer Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung in der 33. Schwangerschaftswoche wurde im Rahmen einer Ultraschalluntersuchung ein Nabelschnurtumor von ca. 7 x 5 cm gesichtet (Abb. 29). Die Nabelschnur wies eine massive zystische Degeneration der Wharton'schen Sulze auf. Der Tumor wies sowohl zystische als auch solide und teils stark vaskularisierte Areale auf und befand sich unmittelbar an der Insertionsstelle der Nabelschnur. Anteile des Tumors befanden sich innerhalb der Ebene der chorialen Deckplatte. Die klinischen Verdachtsdiagnosen lauteten Chorangiom oder Akardius amorphus. Aufgrund der unklaren Ätiologie der Veränderung wurde die Schwangerschaft in der 34. Schwangerschaftswoche vorzeitig beendet. Die Frau wurde entbunden von einem gesunden männlichen Frühgeborenen von 1,9kg Gewicht. Die Apgar-Werte lauteten 8/9/9.

Material und Methode:

Das Gewebe wurde in 4%igem gepuffertem Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. H&E- sowie Trichrom-Färbung nach Masson Goldner wurden angefertigt. Die immunhistochemischen Untersuchungen wurden mit der APAAP-Technik an entparaffinisierten 4µm dicken Schnitten durchgeführt. Verwendet wurden folgende monoklonale Antikörper: Endothelzellmarker, CD 31, Dako, 1:100; VEGF, Dianova, 1:5; Proliferationsmarker, Ki-67, Dianova, 1:40; bFGF, Dianova, 1:5; VEGF-Rezeptor, Flt-1, Santa Cruz Biotechnology, 1:200; VEGF- Rezeptor, KDR (= Flk-1), Santa Cruz Biotechnology, 1:200; Angiopoietin-1, Santa Cruz Biotechnology, 1:100; Angiopoietin-2, Santa Cruz Biotechnology, 1:200; Tie-2, Santa Cruz Biotechnology, 1:200; PDGF-B, Santa Cruz Biotechnology, 1:200; PDGF-Rezeptor-β, Santa Cruz Biotechnology, 1:200.

Die Untersuchungen hinsichtlich der Intensität der immunhistochemischen Färbungen wurden im Tumorgewebe sowie im umgebenen tumorfreien Plazenta- und Nabelschnurgewebe halbquantitativ durchgeführt. Zur Objektivierung der immunhistochemischen Untersuchungen wurde graduiert zwischen + bis +++, abhängig von der Zahl der positiv markierten Zellen sowie der Intensität der Färbereaktion der einzelnen Zellen. Es wurde wie folgt definiert: +, 0-20% positive Zellen; ++, >20- max. 50% der Zellen zeigen eine geringe bis maximal mittelgradige Färbereaktion; +++ > 50% der Zellen zeigen eine mittelgradige Färbereaktion und/oder >20-50% der Zellen zeigen eine kräftige Färbereaktion.

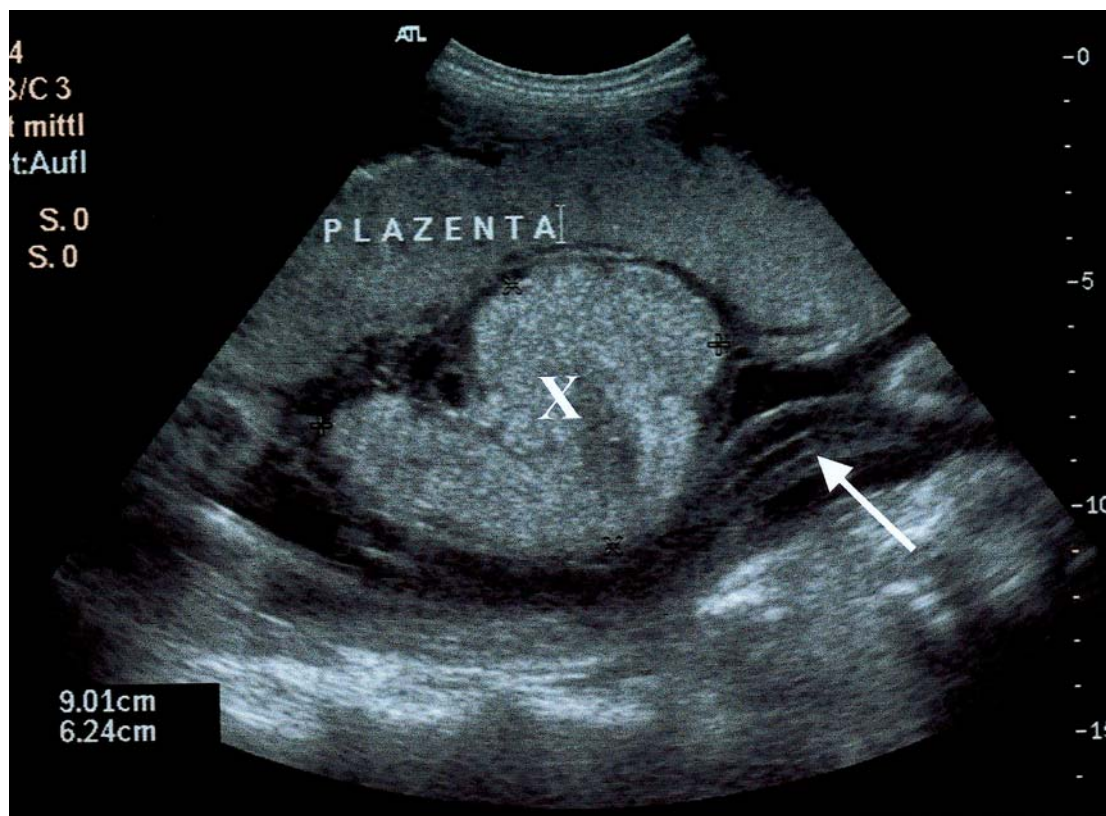


Abbildung 29:

Sonogramm eines Angiomyxoms (x) der Nabelschnur in der 33. Schwangerschaftswoche. Der Tumor ist überwiegend echodicht. Rechts (Pfeil) distaler Nabelschnuranteil. (mit freundlicher Überlassung durch Dr. T. Prehn, ev. Waldkrankenhaus Spandau, Berlin).

Makroskopischer Befund:

Die Plazenta wog 750g und maß 23 x 19 x 2,5cm. Die Nabelschnur hatte eine Länge von 15cm und einen maximalen Durchmesser von 4cm, bei marginalem Ansatz. Es zeigten sich drei Nabelschnurgefäße. Am Nabelschnuransatz zeigte sich eine Tumormasse von 8 x 6 x 5cm (Abb. 30 und 31). Die Schnittfläche war grau-gelb, myxoid verquollen und wies

zahlreiche zystische Hohlräume von maximal 1,2 cm im Durchmesser auf (Abb. 32). Auf Anschnitten der Nabelschnur lies sich zeigen, daß der Tumor offensichtlich seinen Ausgang von den beiden Nabelschnurarterien nahm. Im Tumorbereich waren diese hochgradig verschmälert, jedoch durchgängig (Abb. 33).



Abbildung 30:

Plazenta mit einem Angiomyxom der Nabelschnur (Pfeil).



Abbildung 31:

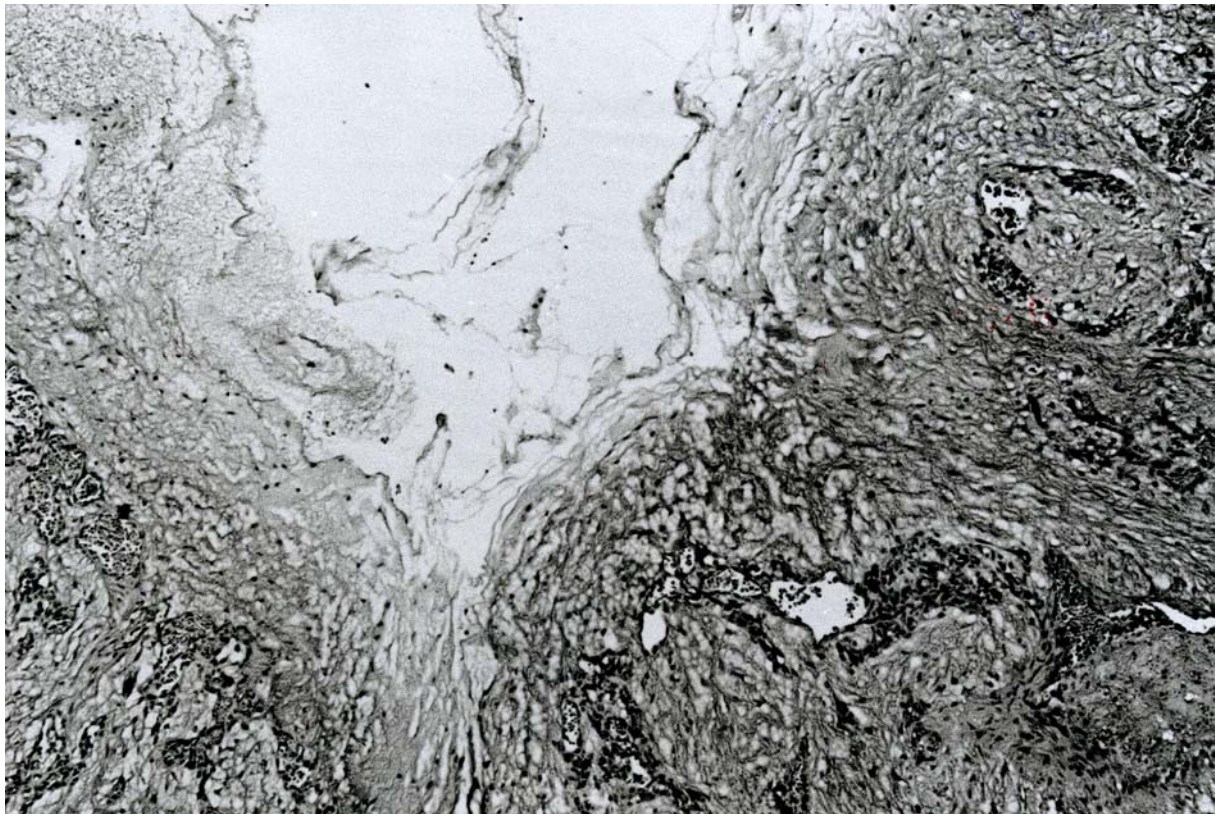


Abbildung 32:

Angiomyxom mit mukoidem Stroma und zahlreichen zystischen Hohlräumen. H&E, 50x Vergr.

Histologisch zeigte sich myxomatöses Stroma als vorherrschende Tumorkomponente, neben zahlreichen unterschiedlichen weitleumigen und zumeist schmalkalibrigen Blutgefäßen. Die Blutgefäße waren umgeben von einem schmalen Endothelsaum. Innerhalb des myxomatösen Stromas fanden sich zahlreichen unimorphe Fibroblasten. Weder Endothelzellen noch Fibroblasten wiesen zelluläre Atypien oder Mitosen auf. Im myxomatösen Stroma zeigten sich einzelne Verkalkungen und Ossifikationen (Abb. 34). Über die Nabelschnur hinaus setzte sich der Tumor in die chorale Deckplatte fort, war hier jedoch scharf vom umgebenen Gewebe abgegrenzt.



Abbildung 33:

Angiomyxom mit Kompression beider Nabelschnurarterien. Inset: (Pfeil) multiple kapilläre Blutgefäße. 100x Vergr.

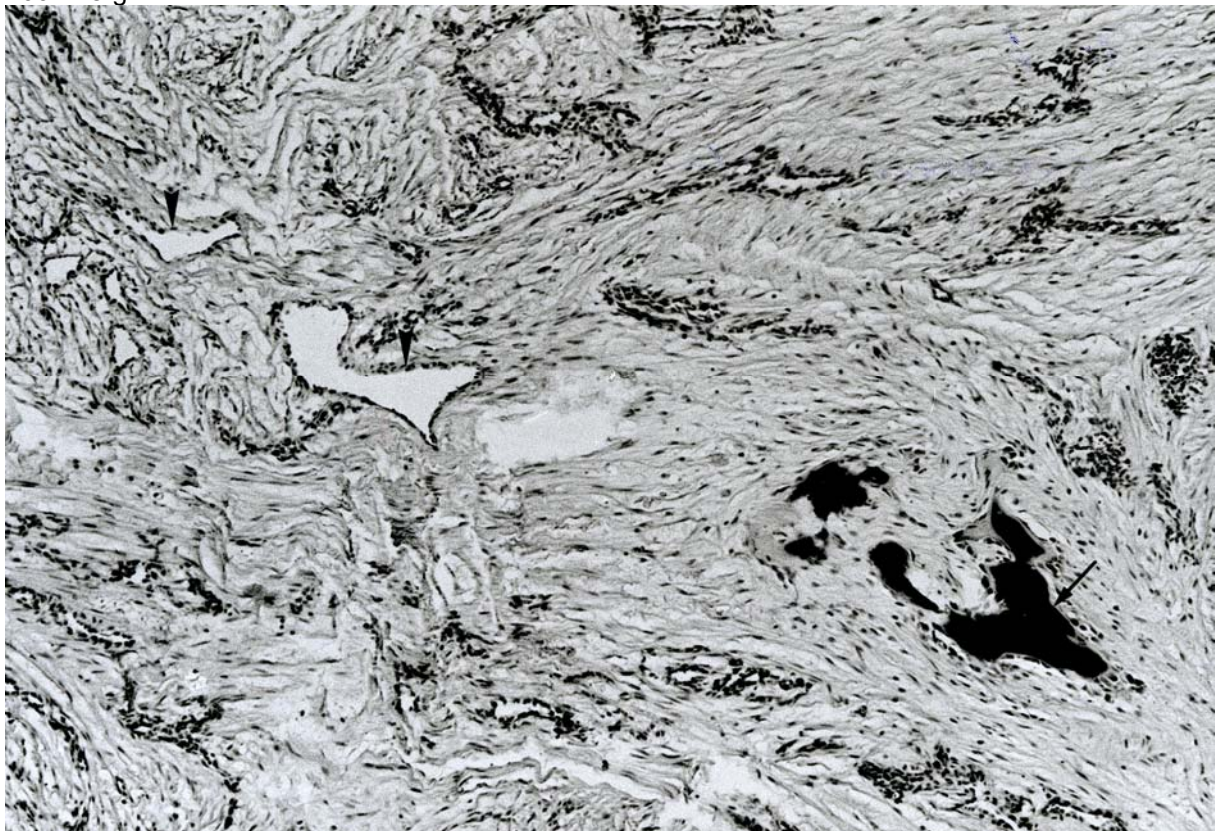


Abb. 34

Angiomyxom der Nabelschnur mit zahlreichen meist schmalkalibrigen Blutgefäßen und herdförmiger

Ossifikation (Pfeil). H&E, 100x Vergr.

Ergebnisse der immunhistochemischen Untersuchungen:

Endothelzellen und Fibroblasten des Tumorgewebes zeigten eine kräftige Expression von VEGF, sowie den VEGF Rezeptoren Flt-1 und KDR, von bFGF und dem PDGF-Rezeptor β (+++). Eine vergleichbare Expression zeigte sich auch im umgebenen tumorfreien Plazentagewebe. Angiotensinogen 1 und 2 sowie PDGF-B wurden nur in geringem Maße in Endothelzellen exprimiert (+), jedoch nicht von Fibroblasten im Tumorstroma. Die Proliferationsrate lag unter 5% in Endothelzellen, Fibroblasten proliferierten nicht.

Diskussion

Primäre Nabelschnurtumoren gehören zu den seltenen menschlichen Neoplasien (Lewis). Nur wenige Tumoren der Nabelschnur wurden mehrfach beschrieben, Hämangiome unterschiedlicher Größe und Teratome. Das Auftreten eines Nabelschnurangiomyxoms muß als absolute Rarität angesehen werden (Benirschke und Dodds 1967).

Prinzipiell nimmt ein Angiomyxom seinen Ausgang von einem oder mehreren Nabelschnurgefäßen (Jauniaux et.al. 1990, Benirschke und Kaufmann 1995). Der Tumor ist offensichtlich das Resultat einer fehlerhaften Vaskularisation der sich entwickelnden Nabelschnurgefäße (Carvounis et.al.1978, Yavner und Redline 1989).

Aufgrund der Prominenz der myxomatösen Komponente benannte Benirschke den Tumor als Angiomyxom (Benirschke und Kaufmann 1995). Er vermutete, daß der Tumor aufgrund einer gestörten Vaskularisation entsteht und die myxomatösen Veränderungen degenerativer Natur seien (Benirschke und Kaufmann 1995). Fortune dagegen war der Ansicht, es handele sich um ein Hamartom, da der Tumor bereits bei der Geburt vorhanden ist und charakterisiert ist durch eine abnorme Mischung von ortsständigem Gewebe (Fortune und Östör 1980).

Die pränatale Diagnose eines Angiomyxoms ist nicht allein aufgrund der Seltenheit äußerst schwierig (Wilson et.al. 1994). Angiomyxome die sich im Bereich des Nabelschnuransatzes und der chorialen Deckplatte befinden lassen sonographisch eher an ein klassisches Chorangiom denken (Jauniaux et.al. 1990).

Im Gegensatz zu Chorangiomen führen Angiomyxome und Nabelschnurhämangiome nicht gehäuft zum Hydramnion (Benirschke und Dodds 1967).

Angiomyxome wurden in einzelnen Fällen in Kombination mit einem erhöhten alpha-Fetoprotein Wert im maternalen Serum beschrieben, so daß ein entsprechender Blutwert als ein sehr frühes, jedoch unspezifisches Zeichen eines Nabelschnurtumors gewertet werden kann (Jauniaux et.al. 1990, Benirschke und Kaufmann 1995). Im beschriebenen Fall war der Serumbefund hinsichtlich des alpha-Fetoprotein Wertes normal.

Ein Nabelschnurtumor kann im Verlauf einer vaginalen Entbindung zu Komplikationen führen. In Einzelfällen wurden intrauterine Todesfälle bei großen Nabelschnurtumoren beschrieben (Benirschke und Kaufmann 1995). Todesursache kann die tumorbedingte Gefäßkompression eines Nabelschnurgefäßes sein. Das Schwangerschaftsmanagement ist nicht klar vorgeschrieben. Mehrfach wurden, hinsichtlich der oft unklaren Genese der Veränderung, Schnittenbindungen empfohlen (Jauniaux et.al. 1990, Wilson et.al. 1994).

Differentialdiagnostisch kommen bei intrauterinen zystischen Läsionen Mehrlingsgraviditäten ebenso in Frage wie Hygrome, eine Omphalozele, ein kindlicher Hydrozephalus oder Hämatome (Yavner und Redline 1989, Lewis 1999).

Entgegen den in der Literatur mehrfach beschriebenen Kasuistiken befand sich der hier beschriebene Tumor dicht am Nabelschnuransatz. Maligne Verläufe wurden bei Angiomyxomen niemals beschrieben (Benirschke und Kaufmann 1995).

Die bislang beschriebenen wissenschaftlichen Publikationen zum Angiomyxom fokussierten einzig die Morphologie und Komplikationen dieser Neoplasie. Die vorliegende Studie machte sich darüberhinaus zum Ziel, der Frage einer Abhängigkeit des Tumors von angiogenen Wachstumsfaktoren zu hinterfragen, die bei zahlreichen Tumoren beschrieben wurde (Hatva et.al. 1996, Tallquist et.al. 1999, Veikkola und Alitalo 1999). Diese Untersuchung an einem Angiomyxom betrat damit Neuland, wobei neben Wachstumsfaktoren auch die Proliferationsrate untersucht wurde. Die immunhistochemischen Untersuchungen ließen eine Expression einzelner Wachstumsfaktoren in Endothelzellen und Fibroblasten erkennen, doch fanden sich keine wesentlichen Unterschiede zur Expression dieser Faktoren im umgebenen tumorfreien Gewebe der Nabelschnur. Auch die Proliferationsrate wies keine wesentlichen Unterschiede zum umgebenen Gewebe auf. Demzufolge läßt sich eine Abhängigkeit des Wachstums eines Angiomyxoms von der Expression von Wachstumsfaktoren oder der Proliferationsrate nicht beweisen.

10.2 Inzidentelles Chorangiokarzinom

Tumoren der Plazenta lassen sich in zwei Kategorien unterteilen: in nicht-trophoblastäre Tumoren, wie Chorangiome, Teratome und metastatische Absiedlungen und in Tumoren ausgehend von Trophoblastzellen, wie die invasive Blasenmole, Plazentabettumor und Chorionkarzinome. Die im folgenden beschriebene Veränderung, imponierte primär wie ein Chorangiokarzinom, ein bislang erst zweimal in der Literatur beschriebener Tumor mit atypischer Trophoblastzellreaktion und chorangiösen Zottenveränderungen (Jauniaux et.al. 1988, Trask et.al.1994).

Pathogenetisch wäre hier sowohl das Vorliegen einer besonderen Variante eines Chorionkarzinoms möglich als auch das Nebeneinander zweier Tumorentitäten in Form eines Kollisionstumors. Weiterhin wird die Möglichkeit eines Kompositionstumors diskutiert, bei der die Stromakomponente eine nur reaktive Veränderung auf maligne entartete epitheliale Zellen darstellt.

Da sowohl in der Literatur als auch in unserem Kasus mehrere Kriterien gegen das Vorliegen eines malignen Tumors und für das Vorhandensein einer rein reaktiven Läsion auch der Trophoblastzellen sprechen, wird diesem Punkt in der Diskussion besondere Bedeutung beigemessen (Jauniaux et.al. 1988, Trask et.al.1994).

Aufgrund des möglichen Zusammenhanges zwischen gefäßreichen Veränderungen und angiogenen Wachstumsfaktoren wurde erstmals ein solcher Tumor semiquantitativ auf die Expression verschiedener Wachstumsfaktoren hin untersucht.

Kasuistik:

Bei fetaler Wachstumsretardierung wurde die Plazenta einer 31jährigen I.gravida, I. para bei Verdacht auf Plazentainsuffizienz untersucht. Die Frau wurde in der 33+6 Schwangerschaftswoche von einem gesunden männlichen Kind entbunden. Die Laborparameter, insbesondere der β -HCG-Spiegel blieben postpartal unauffällig.

Material und Methode:

Wir erhielten eine 496g schwere, 22 x 12 x 4 cm große blutreiche Plazenta. Auf der Schnittfläche waren Abblassungsherde erkennbar, deren Gesamtausmaß ca. 20% des Parenchyms ausmachten. Es fiel makroskopisch ein intermediär gelegener 3cm im

Durchmesser großer graugelber-Herd auf. Eihaut und Nabelschnur waren ohne pathologischen Befund.

Plazentagewebe wurde in 4%igem gepuffertem Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. H&E- sowie Trichrom-Färbung nach Masson Goldner wurden angefertigt. Die immunhistochemischen Untersuchungen wurden mit der APAAP-Technik an entparaffinisierten 4µm dicken Schnitten durchgeführt. Verwendet wurden Antikörper gegen: Endothelzellmarker CD 31, Dako, Verdünnung 1:100; VEGF, Dianova, Verdünnung 1:5; Proliferationsmarker Ki-67, Dianova, Verdünnung 1:40; primärer Fibroblasten-Wachstumsfaktor bFGF, Dianova, Verdünnung 1:5; VEGF-Rezeptor Flt-1, Santa Cruz Biotechnology, Verd. 1:200; VEGF-Rezeptor KDR (= Flk-1), Santa Cruz Biotechnology, Verd. 1:200; Angiopoietin-1, Santa Cruz Biotechnology, Verd. 1:100; Angiopoietin-2, Santa Cruz Biotechnology, Verd. 1:200; Tie-2, Santa Cruz Biotechnology, Verd. 1:200; PDGF-B, Santa Cruz Biotechnology, Verd. 1:200; PDGF-Rezeptor-β, Santa Cruz Biotechnology, Verd. 1:200; βHCG, Bio-Genex, Verd. 1:200; HPL, Bio-Genex, Verd. 1:200.

Histopathologischer Befund:

Die beschriebenen Abblassungsherde entsprachen überwiegend Nekrosezonen, mit einzelnen vitalen plumpen Zotten mit stark erhöhtem Gefäßgehalt umgeben von proliferierenden Zyto- und Synzytiotrophoblastzellen, Kernatypien und Mitosen (Abb.35). Im Stroma der Zotten fanden sich schmalkalibrige Blutgefäße in dichter Lagerung (Abb.36). Die Endothelzellen wiesen eine gering erhöhte Proliferationsrate, ohne Atypien oder Mitosen (Abb. 37). Angrenzend zeigten sich regelhafte Plazentazotten mit geringer Proliferationsrate (Abb. 38).



Abbildung 35:

Plazenta der 34. SSW mit plumpen Plazentazotten, unregelmäßiger Trophoblastzellproliferation und Chorangiose. H&E, 25x

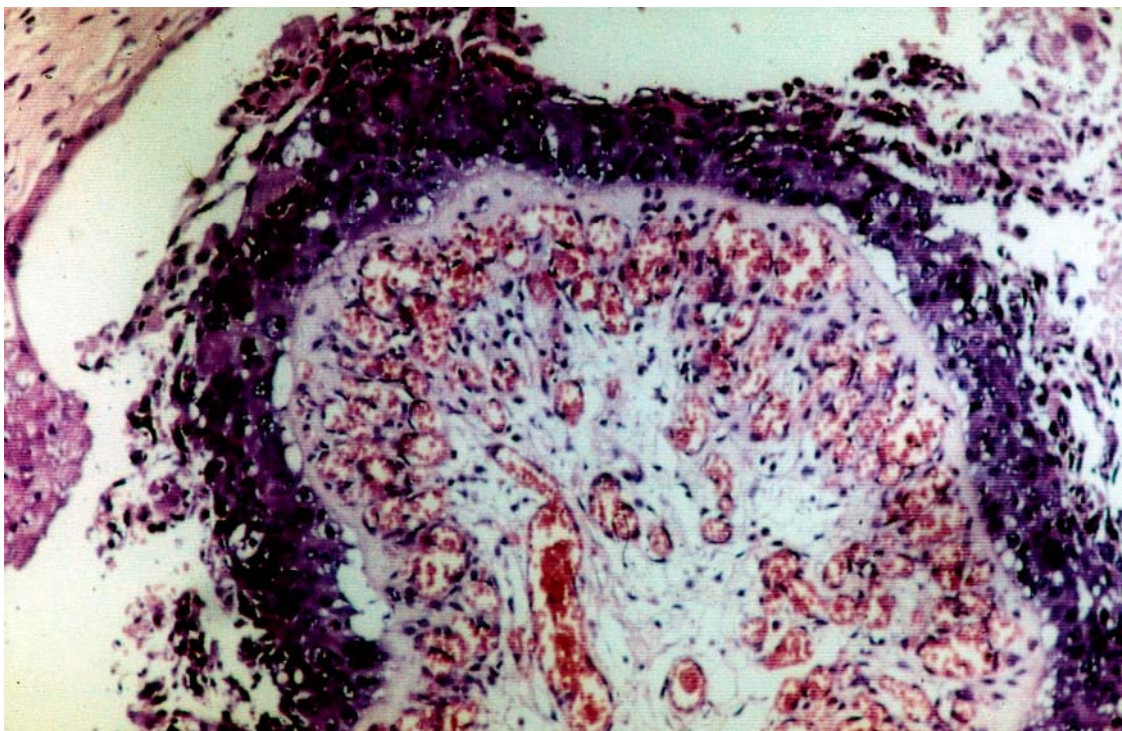


Abbildung 36:

Chorangiokarzinom mit proliferierender Trophoblastzellläsion und Gefäßgehalt der Zotte. H&E, 100x

überschießendem

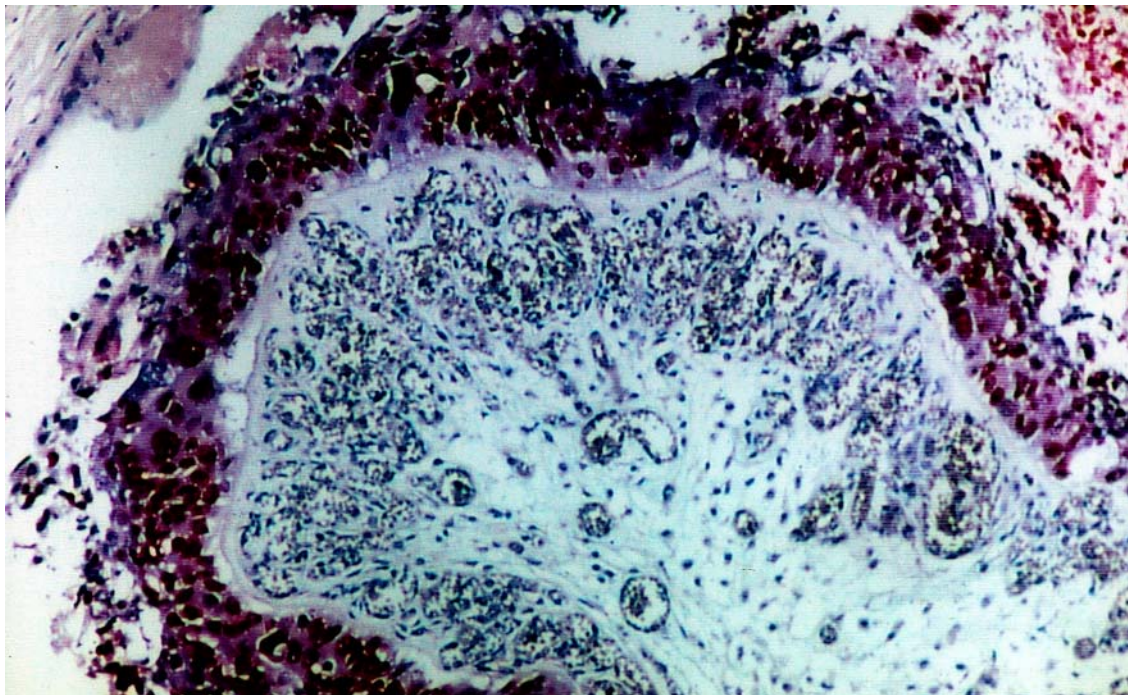


Abbildung 37:

Tumorös veränderte Plazentazotte. Atypischer Trophoblastzellsaum mit hoher Proliferationsrate, Gefäße mit wenigen proliferierenden Endothelzellen. Proliferationsmarker Ki-67, 100x Vergr.

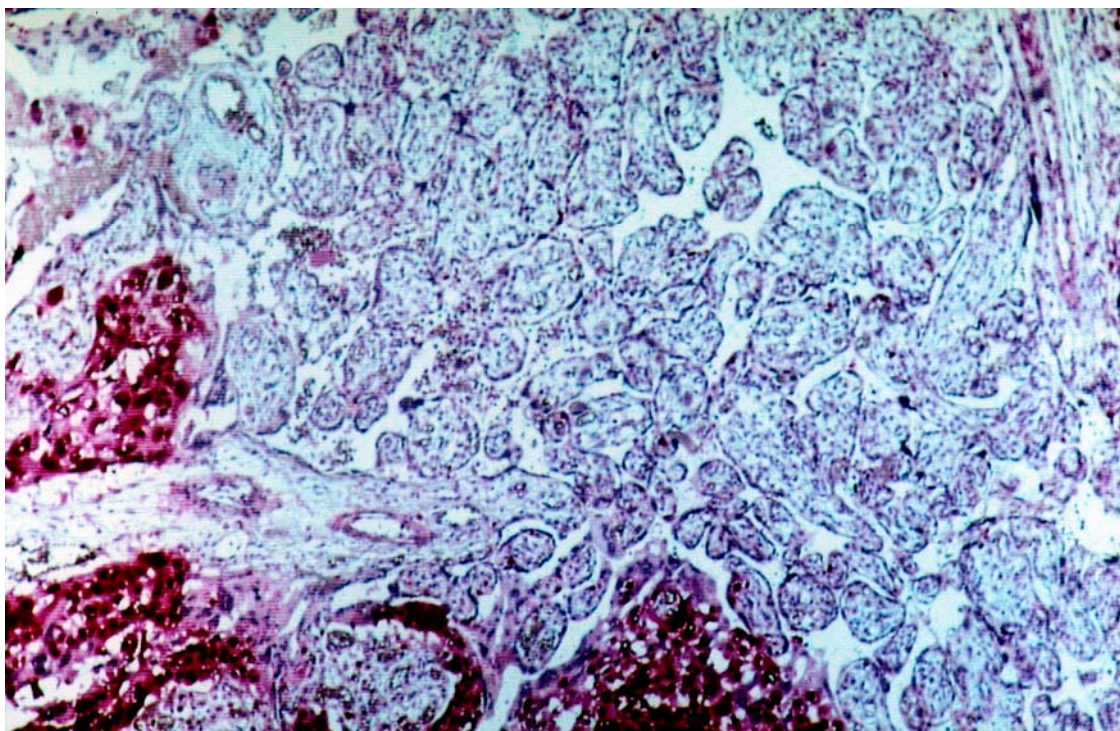


Abbildung 38:

Chorangiokarzinom mit Vergleich der Proliferationsrate zwischen tumorös veränderten Zotten (mitte und links) und regelhaften Plazentazotten (oben und rechts).Ki-67, 50x Vergr.

Immunhistochemisch zeigten die villösen Trophoblastzellen und Synzytiotrophoblasten eine kräftige Expression von β HCG. Die HPL Expression fiel deutlich geringer aus und fand sich im wesentlichen im Intermediärtrophoblasten. Intermediär- und Synzytiotrophoblast zeigten eine hohe Anfärbbarkeit gegenüber dem Panzytokeratinmarker MNF 116. Die Proliferationsrate innerhalb der proliferierenden villösen Trophoblastzellen lag bei etwa 80%. Die eingesetzten Wachstumsfaktoren zeigten bei semiquantitativer Begutachtung sowohl in den Tumorzotten als auch dem tumorfreien Plazentagewebe eine vergleichbare Expression.

Diskussion:

Beschrieben wurde der weltweit dritte Fall der Kombination einer tumorartigen Läsion sowohl des Trophoblasten als auch der Zottengefäße (Tabelle 5). Fox und Laurini beschrieben, daß trophoblastäre Neoplasien entweder vom villösen Trophoblasten der Zotten oder von Zellen des extravillösen Trophoblasten des Plazentabettes ausgehen (Fox und Laurini 1988). Das Chorionkarzinom, als typischer Vertreter dieser Kategorie, ist danach eine hochgradig aggressive maligne Neoplasie mit hohem Metastasierungspotential, bestehend aus Verbänden atypischer Zyto-, Intermediär- und Synzytiotrophoblastzellen. Das Chorionkarzinom wurde in

Zusammenhang mit Molenschwangerschaften, nach Spontanaborten, Extrauteringraviditäten und in der Spätschwangerschaft beschrieben (Brewer und Mazur 1981, Fukunaga et.al. 1996, Hallam et.al. 1990, Vogel 1996). Chorionkarzinome sind klinisch charakterisiert durch die Sekretion von Choriongonadotropin (Barghorn et.al. 1998, Takai et.al. 2000).

Überschießende Gefäßbildungen in der Plazenta finden sich – wie oben beschrieben - einerseits in Form von Chorangiomen, bzw., bei dessen multiplem Auftreten, der sogenannten Chorangiomatose. Daneben zeigen sich überschießende Gefäßneubildungen in Plazentazotten, deren Genese bislang noch unklar ist, eine hypoxische Genese wird hier vermutet (Benirschke und Kaufmann 1995, Kloos und Vogel 1974). Umgeben werden diese Läsionen üblicherweise von einer flachen Lage isomorpher Trophoblastzellen mit nur geringer proliferativer Neigung. Bislang wurden in Zusammenhang mit Chorangiomen bzw. überschießenden Gefäßveränderungen keine malignen Verläufe beschrieben. Der vorliegende Bericht ist weltweit der dritte, in dem die Kombination einer Trophoblastveränderung mit einer Chorangiome beschrieben wird, eine Veränderung, die primär die Kriterien eines sogenannten Chorangiokarzinoms erfüllt (Jauniaux et.al. 1988, Trask et.al. 1994). Das bislang geltende

diagnostische Kriterium für ein Chorangiokarzinom ist ein die betroffenen Zotten umgebender Mantel atypisch proliferierender Trophoblastzellen bei überschießendem Gefäßgehalt der Zotten (Khong 2000).

Hinsichtlich der bislang unklaren Genese dieser Veränderung sind folgende Möglichkeiten zu diskutieren: es liegt nahe, anzunehmen, das sogenannte Chorangiokarzinom als Variante des Chorionkarzinoms mit exzessiver Gefäßproliferation zu interpretieren, da neben den vergleichbaren Trophoblastbefunden beide Veränderungen makroskopisch dem Bild eines Infarktes ähneln und häufig erst in der Spätschwangerschaft auftreten. Auch sind die klinischen Symptome mit fetaler Wachstumsretardierung und vaginaler Blutung vergleichbar (Jauniaux et.al. 1988, Trask et.al. 1994). Es ist jedoch nicht auszuschließen, daß Chorangiokarzinome eine eigene und von den Chorionkarzinomen isoliert zu betrachtende Tumorentität darstellen, vergleichbar der Abgrenzung zwischen Hämangioperizytom und Glomustumor.

Hier ergibt sich die Frage der Pathogenese dieser Läsion. Eine Möglichkeit ist das separate Wachstum zweier tumoröser Prozesse in unmittelbarer Nachbarschaft und die Verschmelzung beider Tumore zu einem sogenannten Kollisionstumor. Nach unserer Kenntnis wurde ein Kollisionstumor mit einer angiomatösen Komponente als zweite Tumorentität nie beschrieben. Ein anderer Erklärungsmechanismus ist der, diese Läsion als monoklonale Proliferation mit Differenzierung zu epithelialen als auch zu mesenchymalen Geweben im Sinne des Kombinationstumor zu erklären (Wada et.al. 1997). Schließlich ergibt sich als dritter Erklärungsansatz die Möglichkeit die tumorförmige Hypervaskularisation als reaktive Veränderung auf die epitheliale Komponente zu interpretieren (Wada et.al. 1997).

Sowohl in unserem Fall als auch innerhalb der in der Literatur beschriebenen Kasus von Chorangiokarzinomen fanden sich trotz hochgradiger Atypien der Trophoblastzellen niemals intravillöse Invasionsherde, niemals eine Gefäßinvasion und in keinem der beschriebenen Fälle wurden Metastasen bei Mutter oder Kind nachgewiesen. Somit existieren keine sicheren Kriterien der Malignität der Läsion. Weiterhin fällt auf, daß in Fällen von Chorangiokarzinome keine β HCG Erhöhung im Serum der Mutter nachzuweisen waren, welches jedoch ein wesentliches Merkmal eines Chorionkarzinoms darstellt. Die beschriebenen Tumoren waren immer Zufallsbefunde und wurden ausnahmslos im letzten Trimester der Schwangerschaft nachgewiesen, ähnlich den Chorangiosen in einem Zeitraum, in dem es häufiger zu hypoxischen Veränderungen in der Plazenta kommt. Makroskopisch

imponierten die Herde als Infarkte und fanden sich innerhalb einer Nekrose, einem Areal, in dem ein hypoxischer Reiz durchaus vorhanden sein kann.

Das Vorliegen einer reaktiven Veränderung des Trophoblasten und des Stromas kann somit nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Diese Vermutung wird von weiteren Hinweisen untermauert. Häufiger findet sich in Umgebung von Infarkten eine erhöhte Gefäßausstattung der Zotten, was für eine hypoxische Genese der Hypervaskularisation spricht (Trask et.al. 1994). Khong konnte in 15 Fällen von Chorangiomen ausgeprägte Proliferationen und Atypien des Zyto- und Synzytiotrophoblasten nachweisen, so daß auch diese Veränderungen nicht zwingend neoplastischer Natur sein müssen (Khong 2000). Die von uns untersuchten Wachstumsfaktoren wurden innerhalb der beschriebenen Herde morphologisch in gleicher Stärke exprimiert wie in den übrigen Plazentaanteilen, so daß sich kein Hinweis ergibt, daß die untersuchten Wachstumsfaktoren der Schrittmacher für die vorliegende Angiogenese sein könnten.

Tabelle 15:

Fallberichte:	Jauniaux et.al., 1988	Trask et.al., 1994	Eigener Fall, 2001
Mütterliches Alter	35 Jahre	36 Jahre	31 Jahre
Para	4	3	1
Schwangerschaftsalter	35 Wochen	36 Wochen	34 Wochen
Klinik	Vaginale Blutung	Unauffällig	Intrauterine Wachstumsretardierung
Karyotyp	46 XY	Zwillingschw., dichor.-diam., beide Kinder 46 XY	46 XY
β-HCG	Normal	Normal	Normal
Makroskopie	Rundherd, umgeben von Fibrin	Infarkt	Infarkt
Größe der Läsion	1,5 x 1,5 cm	3,0 x 2,5 x 1,2 cm	3 cm Ø
Invasion	Keine	Keine	Keine
Metastasen	Keine	Keine	Keine

Vergleich der klinischen und morphologischen Befunde bei Chorangiokarzinomen.

Bislang wurden weltweit drei Fälle von Chorangiokarzinomen beschrieben. Die klinischen Zeichen waren in allen Fällen unspezifisch. Makroskopisch wurden die Läsionen als Infarkte gedeutet. Die Pathogenese der Veränderung bleibt auch nach immunhistochemischen Untersuchungen zur Wachstumsfaktorexpression unklar. In allen bislang beschriebenen Fällen nahmen Chorangiokarzinome jedoch einen benignen Verlauf.

11. Zusammenfassung und Wertung der eigenen Ergebnisse im Kontext der Literatur

Die Plazenta ist ein Organ wie jedes andere auch, und doch ist sie *mehr* und etwas anderes.

Dies sollte man vor Augen halten, bedenkt man, daß der Mutterkuchen aus zwei Organismen aufgebaut wird, daß er ohne Nerven funktioniert, daß zwei Kreislaufprovinzen angeglichen werden müssen, zwei Drucksysteme, daß immunologisch „eigentlich“ eine Abstoßung erfolgen müßte und, daß die Plazenta ein Organ ist, welches unter zwei übergeordneten Regulationssystemen steht.

Die Plazenta ist ein Organ auf Widerruf. Sollte sich eine tumoröse Neubildung in ihr – in situ – entwickeln, dann wird sie mit dem Organ aus dem mütterlichen Organismus entfernt. Und doch ist das „Tumorproblem“ biologisch und klinisch wichtig. Denn die Plazenta, ein Organ, das in der gesamten Zeit seines Bestehens auf Proliferation und Umgestaltung angelegt ist, kann diffuse oder lokalisierte Veränderungen ausbilden, die erhebliche Folgen für das Ungeborene und die Kindsmutter haben kann.

Die Angiogenese ist ein essentieller Bestandteil jeder plazentaren Proliferation und Umgestaltung. Zahlreiche Komponenten wirken hier innerhalb eines komplexen interaktiven Wirksystems zusammen. Eine gestörte Angiogenese geht häufig einher mit einem frühen Ende der Schwangerschaft, einer Fehlentwicklung der Plazenta, Schwangerschaftskomplikationen oder einer fetalen Wachstumsretardierung.

Bislang gab es kaum publizierte wissenschaftliche Untersuchungen bezüglich des Zusammenhanges zwischen der Expression von Wachstumsfaktoren und der gestörten Vaskularisation in der Plazenta, sei diese lokalisiert, wie das Chorangiom, multipel, wie die Chorangiomatose oder diffus ausgeprägt, wie die Chorangiose. Nie zuvor wurden immunhistochemische Differenzen einzelner Chorangiomtypen systematisch untersucht und auch fehlten bislang systematische Untersuchungen an Chorangiomatosen. Diese wurden in aller Regel unter dem Begriff „multiple Chorangiome“ behandelt.

Es existierten bislang keine Studien, die Proliferations- oder Apoptoserate von Chorangiomen und Chorangiomatosen betreffend. Diese Forschungsdefizite hinsichtlich hypervaskularisierter Veränderungen in der Plazenta gaben die Veranlassung zur

Durchführung der geschilderten Studien, die zu neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen führten.

Die Studie von 136 Chorangiomen aus 22439 Plazenten ließen aussagefähigen Analysen der Häufigkeit, morphologischer Charakteristika und Korrelationen zwischen Chorangiomen und klinischen Befunden zu. So zeigten sich signifikante Abhängigkeiten zwischen dem Auftreten eines Chorangioms und dem mütterlichen Alter, der gestationsbedingten Hochdrucksymptomatik, der Parität, dem kindlichen Geschlecht und begleitender Reifungsstörungen der Plazenta. Insbesondere die Reifungsstörungen in Kombination zum Auftreten eines Chorangioms waren zuvor nie Gegenstand einer größeren wissenschaftlichen Studie. Einzelne Parameter fanden zwar sporadisch in einzelnen Publikationen mit wenigen Chorangiomen wissenschaftlich Beachtung, doch die dort publizierten Ergebnisse widersprachen sich vielfach. So ist die jetzt vorliegende Untersuchung in ihrer Größe und damit Aussagekraft sehr relevant.

Gleiches trifft für die Aussagen hinsichtlich der Proliferationsrate und der Expression von Wachstumsfaktoren zu. Entsprechende publizierte Untersuchungen an Chorangiomen existieren bislang nicht und so betrat diese Studie, ebenfalls durchgeführt an 136 Plazenten mit Chorangiomen, gänzlich Neuland. Kernaussagen sind, daß in Chorangiomen mindestens eine vergleichbare, teils auch höhere Proliferationsrate sowie eine höhere Expression der Angiopoietine – 1 und – 2 vorliegt, bei morphologisch gleicher Rezeptorausstattung. Keine Differenzen zeigte die Expression von PDGF sowie seinem Rezeptor PDGF- β .

Bei Differenzierung solitärer und multipler Chorangiome (Chorangiomasen) hinsichtlich klinischer Parameter sowie der Expression der angiogenen Wachstumsfaktoren Angiopoietin-1 und bFGF sowie hinsichtlich der Proliferationsrate konnten Unterschiede zwischen den plazentaren Läsionen deutlich werden. Die Expression der Wachstumsfaktoren war jeweils in Chorangiomasen kräftiger als in solitären Veränderungen. Das Auftreten von Chorangiomasen steht offensichtlich in Zusammenhang mit einer verstärkten Expression dieser Wachstumsfaktoren, die damit noch die ohnehin in Chorangiomen – gegenüber ortholog gereiftem Plazentaparenchym - gesteigerte Expression übertrifft. So deutet diese Studie nunmehr verstärkt auf eine Korrelation zwischen der Höhe der Wachstumsfaktorexpression und dem quantitativen Auftreten lokalisierter Angiopathien hin.

Zudem ließen sich klinische Korrelationen aufzeigen. So lag das mütterliche Alter beim Auftreten lokalisierter hypervakularisierter Veränderungen deutlich über der bei unauffälligen Plazenten, ein Ergebnis, das vorherige Untersuchungen bestätigte. Geringe Differenzen das maternale Alter betreffend bestanden zwischen Chorangiomen und Chorangiomasen. Hinsichtlich der Schwangerschaftskomplikationen fanden sich keine Unterschiede zwischen Chorangiomen und Chorangiomasen. Begleitende Reifungsstörungen fanden sich auch in diesem Studienkollektiv, dahingehend, daß Chorangiome und häufiger noch Chorangiomasen kombiniert mit diesen auftreten.

Untersuchungen zur Apoptose- und Proliferationsrate in Chorangiomen mit differierendem histologischen Subtyp erbrachten keinen Hinweis auf den Einfluß der Apoptose auf das Wachstum dieser tumorartigen Läsionen. In Chorangiomen zeigte sich im Vergleich zu regelhaft entwickeltem reifem Plazentagewebe eine leicht gesteigerte Proliferationsrate. Auffällig war einzig, daß Chorangiome endotheliomatösen Subtyps die höchste Proliferationsrate aufwiesen.

Studien intrauteriner Todesfällen der frühen und mittleren Fetalperiode konnten zeigen, daß diffuse Hypervaskularisationen offensichtlich reaktiver Natur sind. Untersuchungen zur Expression angiogener Wachstumsfaktoren zeigten, daß diese exprimiert werden und damit bereits an der Gefäßentwicklung der Plazenta in der Fetalperiode beteiligt sind. Unterschiede hinsichtlich der Expression der Wachstumsfaktoren in Plazenten mit Hypervaskularisationen und Kontrollproben fanden sich jedoch morphologisch nicht. Die gesteigerte Gefäßbildung in der frühen Fetalperiode ist offenbar eine reaktive Anpassung der Zotten auf die Hypoxie.

Falldarstellungen zweier weiterer Plazentatumoren, eines inzidentellen Chorangiokarzinoms sowie eines Angiomyxoms der Nabelschnur erbrachten hinsichtlich der Gefäßkomponente in diesen Tumoren keine Abhängigkeit von den untersuchten Wachstumsfaktoren.

Welche Fragen bleiben offen?

Chorangiome zeigen, ähnlich hamartomatöser Veränderungen in anderen Organen, eine stärkere Expression einzelner Wachstumsfaktoren als das sie umgebene Gewebe. Unklar bleibt jedoch die Ursache dieser – lokal umschriebenen - erhöhten

Wachstumsfaktorexpression. Eine eng begrenzte Hypoxie erscheint wenig plausibel und auch zytogenetische Untersuchungen ließen bislang keinen Hinweis auf chromosomale Defekte erkennen.

Unklar bleibt zudem, weshalb Chorangiome bislang ausschließlich im zweiten Trimester der Gravidität beschrieben wurden, da Anlagestörungen bereits in der frühen Schwangerschaft sichtbar sein sollten. Geht man von einer Störung der Gefäßentwicklung aus, die mit zunehmender Gravidität deutlicher zu Tage tritt, wäre hier die Suche nach einer Initialläsion erforderlich.

Wer als Pathologe jahrelang im Dienst der morphologischen Diagnostik gestanden hat, weiß um die Mühen, die mit der Beurteilung der Veränderungen der „Kyeme“ zusammenhängen. Es ist klar, daß ein Organ, das in 10 Lunarmonaten Entwicklung, Entfaltung, volle Ausreifung, aber auch Alterung, bis zur eingeschränkten Funktionsfähigkeit erfährt, eine eigene Pathologie besitzen muß. Die vergleichsweise komplizierte Architektur der Plazenta wird durch eine sinnverwirrende Fülle pathischer Veränderungen zu einem Prüfstein diagnostischer Kunst, ja des Sachverstandes des um die Klärung klinisch relevanter Konsequenzen bemühten Pathologen.

Und doch variieren plazentare Gefäße für sich genommen kaum von denen der übrigen Organe, werden doch im Rahmen der Tumor-induzierten-Angiogenese durch verstärkte Produktion und Sekretion angiogener Faktoren das Wachstum tumoröser gefäßreicher Läsionen in vielen Organen beeinflußt. So steht zu hoffen, daß die Ausführungen der vorliegenden Studien den im diagnostischen Tagewerk eingespannten Pathologen nützlich sein werden, unabhängig vom untersuchten Organ.

12. Literaturverzeichnis

- Adducci JE (1975) Chorioangioma of the placenta: causing fetal distress. *Minn Med* 58: 820-821
- Agboola A (1975) Placental changes in patients with a low haematocrit. *Br. J Obstet Gynecol* 82: 225-227
- Ahmed A, Li XF, Dunk C, Whittle MJ, Rushton I, Rollason T (1995) Colocalization of vascular endothelial growth factor and its flt-1 receptor in human placenta. *Growth Factors* 12: 235-243
- Ahmed A. (1997) Heparin-binding angiogenic growth factors in pregnancy – a review. *Trophoblast Res* 10: 215-258
- Ahmed A, Kilby MD (1997) Placental insufficiency: hypoxia or hyperoxia? *Lancet* 350: 826-827
- Ahmed A, Dunk C, Ahmad S, Khaliq A (2000) Regulation of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PlGF) and soluble Flt-1 by oxygen – a review. *Placenta* 21, Suppl A *Tropho Res* 14 S16-S24
- Albert W (1898) Beiträge zur Pathologie der Placenta. II. Über Angiome der Placenta. *Arch Gynäk* 56: 152
- Albertini A (1955) Histologische Geschwulstdiagnostik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 156 ff
- Albrecht E (1904) Über Hamartome. *Verh Dtsch Ges Pathol* 7: 153-157
- Albrecht E (1907) Die Grundprobleme der Geschwulstlehre. Frankfurt Z Path 1: 221
- Ali KZM, Burton GJ (1996) Changes in the branching pattern of terminal villi in the human. Placenta at high altitude. *Placenta* 17: A18
- Allen, LE, Maher PA (1993) Expression of basic fibroblast growth factor and its receptor in an invasive bladder carcinoma cell line. *J Cell Physiol* 155: 368-375
- Altshuler G (1984) Chorangiomas. *Arch Pathol Lab Med* 108: 71-74
- Altshuler G (1995) Placental insights into neurodevelopmental and other childhood diseases. *Semin Pediatr Neurol* 2: 90-99
- Alvarez H, Benedetti WL, Morel RL, Scavarelli M (1970) Trophoblast development gradient and its relationship to placental hemodynamics. *Am J Gynaecol* 106: 416-420
- Amaladoss ASP, Burton GJ (1985) Organ culture of human placental villi in hypoxic and hyperoxic conditions: a morphometric study. *J Dev Physiol* 7: 113-118
- Amann J, Kaven C, Spraul CW, Lang GK (2000) Einfluss von Octreotid in Kombination mit Wachstumsfaktoren auf die Proliferation von RPE-Zellen in vitro. *Ophthalmologe* 97: 737-741

- Amaya H, Tanigawa N, Lu C, Matsumura M, Shimomatsuya T, Muraoka R (1997) Association of vascular endothelial growth factor expression with tumor Angiogenesis, survival and thymidine phosphorylase/platelet derived endothelial growth factor expression in human colorectal cancer. *Cancer Lett* 119: 227-235
- Arnholdt H, Meisel F, Fandrey K, Löhrs U (1991) Proliferation of villous trophoblast of the human placenta in normal and abnormal pregnancies. *Virchows Arch B Cell Pathol* 60: 365-372
- Arodi J, Auslender R, Atad J, Abramovici H (1985) Case report: giant chorioangioma of the placenta. *Acta Obstet Gynecol Scand* 64: 91-92
- Asadourian LA, Taylor HB (1968) Clinical significance of placental hemangiomas. *Obstet Gynecol* 31: 551
- Ausprunk DH, Folkman J (1977) Migration and proliferation of endothelial cells in preformed and newly formed blood vessels during tumor angiogenesis. *Microvas Res* 14: 53-56
- Bacon BJ, Gilbert RD, Kaufmann P, Smith AD, Trevino FT, Longo LD (1984) Placental anatomy and diffusing capacity in guinea pigs following long-term maternal hypoxia. *Placenta* 5: 475-488
- Baker PN, Krasnow J, Roberts JM, Yeo KT (1995) Elevated serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 86: 815-821
- Banai S, Schweiki D, Pinson A, Chandra M, Lazarovici G, Keshet E (1994) Upregulation of vascular endothelial growth factor expression induced by myocardial ischaemia: implications for coronary angiogenesis. *Cardiovasc Res* 28: 1176-1179
- Barghorn A, Bannwart F, Stallmach T (1998) Incidental choriocarcinoma confined to near-term placenta. *Virchows Archiv* 433: 89-91
- Barker J, Liu JP, Robertson EJ, Simmonds SJ (1990) Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *Br Med J* 1990: 259-262
- Barleon B, Sozzani S, Zhou D, Weich HA, Mantovani A, Marme D (1996) Migration of human monocytes in response to vascular endothelial growth factor (VEGF) is mediated via the VEGF receptor Flt-1. *Blood* 87: 3336-3343
- Bateson EM (1970) Histogenesis of intrapulmonary and endobronchial hamartomas and chondromas (cartilage-containing tumours): a hypothesis. *J Pathol* 101: 77-83
- Battaglia FC, Woolever CA (1968) Fetal and neonatal complications associated with recurrent chorioangiomas. *Pediatrics* 41: 62-66
- Battegay EJ, Rupp J, Iruela-Arispe L, Sage EH, Pech M (1994) PDGF-BB modulates endothelial proliferation and angiogenesis in vitro via PDGF α -receptors. *J Cell Biol* 125: 917-928
- Bauer CR, Fojaco RM, Bancalari E, Fernandez-Rocha L (1978) Microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia in a neonate associated with large placental chorioangioma. *Pediatrics*

- Beck L, D'Amore PA (1997) Vascular development: a cellular and molecular regulation. *FASEB* 11: 365-373
- Becker V, Röckelein G (1989) Pathologie der weiblichen Genitalorgane I; Spezielle pathologische Anatomie Band 20/I; Springer Verlag Berlin Heidelberg, New York; Seite 25f
- Becker V, Schiebler TH, Kubli F (1981) aus: Die Plazenta des Menschen. Thieme Verlag Stuttgart, New York; Seite 45ff
- Bedi A, Pasricha PJ, Akhtar AJ, Barber JP, Bedi GC, Giardiello FM, Zehnbauser BA, Hamilton SR, Jones RJ (1995) Inhibition of apoptosis during development of colorectal cancer. *Cancer Res* 55: 1811-1816
- Begg DJ (1968) A further case of chorioangioma. *J Obstet Gynecol* 68: 229
- Beischer NA, Sivasamboo R, Vohra S, Silpisornkosol S, Reid S (1970) Placental hypertrophy in severe pregnancy anaemia. *J Obstet Gynecol Brit Commonwealth* 77: 398-409
- Beneke R (1900) Ein Fall von Chorioangiom. *Verh Dtsch Ges Path* 2: 407
- Benirschke K, Dodds JP (1967) Angiomyxoma of the umbilical cord with atrophy of an umbilical artery. *Obstet Gynecol* 30: 99-102
- Benirschke K, Kaufmann P (1995) aus: Pathology of the Human Placenta. Third Edition; Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York; Seite 185ff
- Benirschke K (1999) Recent trends in chorangiomas, especially those of multiple and recurrent chorangiomas. *Pediatric and Developmental Pathology* 2: 264-269
- Benson PF, Joseph MC (1961) Cardiomegaly in a newborn due to placental chorioangioma. *Br Med J* 1: 102-105
- Birchall MA, Winterford CM, Allan DJ, Harmon BV (1995) Apoptosis in normal epithelium, premalignant and malignant lesions of the oropharynx and oral cavity: a preliminary study. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 31B: 380-383
- Blam S, Mitchel R, Tischer E, Rubin JS, Silva M, Silver S, Fiddes JC, Abraham A, Aaronson SA (1988) Addition of growth hormone secretion signal to basic fibroblast growth factor results in cell transformation and secretion of aberrant forms of the protein. *Oncogene* 3: 129-136
- Blaschitz A, Lenfant F, Mallet V, Hartmann M, Bensussan A, Geraghty DE, Le Bouteiller P, Dohr G (1997) Endothelial cells in chorionic vessels of first trimester placenta express HLA-G. *Eur J Immunol* 27: 3380-3388
- Blood CH, Zetter BR (1990) Tumor interactions with the vasculature: angiogenesis and tumor metastasis. *Biochim Biophys Acta* 1032: 89-118

- Boe F (1953) Studies on the vascularization of the human placenta. *Acta obstet gynec scand* 32: 1-92
- Boc F (1968) Studies on the human placenta. 11. Gross morphology of the foetal structures in the young placenta. *Acta obstet gynec scand* 47: 420-435
- Bogic LV, Brace RA, Cheung CY (2000) Cellular Localization of Vascular Endothelial Growth Factor in Ovine Placenta and Fetal Membranes. *Placenta* 21: 203-209
- Bouteiller P, Dohr G (1997) Endothelial cells in chorionic vessels of first trimester placenta express HLA-G. *Eur J Immunol* 27: 3380-3388
- Brar MK, Cubberley DA, Baty BJ, Branch W (1988) Chest wall hamartoma in a fetus. *J Ultrasound Med* 7: 217-220
- Brattstrom D, Bergqvist M, Larsson A (1998) Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in sera from non-small cell lung cancer patients. *Anticancer Res* 18: 1123-1128
- Breier G (2000) Angiogenesis in embryonic development – a review. *Placenta* 21 *Suppl A*; *Trophoblast Research* 14: S11-S15
- Brem S, Tsanacis AM, Gately S, Gross JL, Herblin WF (1992) Immunolocalization of basic fibroblast growth factor to the microvasculature of human brain tumors. *Cancer* 70: 2673-2680
- Brewer JI, Mazur MT (1981) Gestational choriocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 5: 267-277
- Brigstock DR (1991) Growth factors in the uterus: steroid regulation and biological actions. *Clin Endocrinol Metab* 5: 791-808
- Brooks PC, Stromblad S, Klemke R, Vischer D, Sarkar FH, Cheresh DA (1995) Antiintegrin α -v- β -3 blocks human breast cancer growth and angiogenesis in human skin. *J Clin Invest* 96: 1815-1822
- Brosens I, Dixon HG, Robertson WB (1997) Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. *Br J Obstet Gynecol* 84: 656-664
- Brown LF, Berse B, Jackman RJ, Tognazzi K, Manseau EJ, Dvorak HF, Senger DR (1993) Increased expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in kidney and bladder carcinoma. *Am J Pathol* 143: 1255-1262
- Burgess WH, Maciag T (1989) The heparin-binding (fibroblast) growth factor family of proteins. *Annu Rev Biochem* 58: 575-606
- Burrows S (1973) Giant chorioangioma. *Am J Obstet Gynecol* 115: 579
- Burton GJ, Reshetnikova OS, Milanov AP, Teleshova OV (1996) Stereological Evaluation of Vascular Adaptations in Human Placental Villi to Differing Forms of Hypoxic Stress. *Placenta* 17: 49-55

- Busse R, Flemming I (1996) Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *J Vasc Res* 33: 181-194
- Caldwell C, Purohit DM, Levkoff AH, Garvin AJ, Williamson HO, Horger III EO (1977) Chorangiomas of the placenta with persistent transitional circulation. *Am J Obstet Gynecol* 127: 435-436
- Carmeliet P, Collen D (1997) Molecular analysis of blood vessel formation and disease. *Am J Physiol* 42: H 2091- H 2104
- Carmeliet P, Ferreira V, Breier G, Pollefeyt S, Kieckens L, Gertszenstein M, Fahrig M, Vandenhoek A, Harpal K, Eberhardt C, Declercq C, Pawling J, Moons L, Collen D, Risau W, Nagy A (1996) Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature* 380: 435-439
- Carvounis EE, Dimmick JE, Wright VJ (1978) Angiomyxoma of umbilical cord. *Arch Pathol Lab Med* 102:178-179
- Cash JB, Powell DE (1980) Placental chorioangioma: presentation of a case with electron-microscopic and immunochemical studies. *Am J Surg Pathol* 4: 87-92
- Castellucci M, Kaufmann P (1982) A three-dimensional study of the normal placental villous core. II. Stromal architecture. *Placenta* 3 :269-285
- Castellucci M, Celona A, Bartels H, Steininger B, Benedetto V, Kaufmann P (1987) Mitosis of the Hofbauer cell: possible implications for a fetal macrophage. *Placenta* 8: 65-76
- Castellucci M, Scheper M, Scheffen I, Celona A, Kaufmann P (1990) The development of the human placental villous tree. *Anat Embryol* 181: 117-128
- Cattini PA, Nickel B, Bock M, Kardami E (1991) Immunolocalisation of basic fibroblast growth factor (bfgf) in growing and growth-inhibited placental cells: a possible role for bfgf in placental cell development. *Placenta* 12: 341-352
- Charnock-Jones DS, Sharkey AM, Boocock CA, Ahmed A, Plevin R, Ferrara N, Smith SK (1994) Vascular endothelial growth factor receptor localization and activation in human trophoblast and chorioncarcinoma cells. *Biol Reprod* 51: 524-530
- Chen CP, Chern SR, Wang TY, Huang ZD, Huang MC, Chuang CY (1997) Pregnancy with concomitant chorangioma and placental vascular malformation with mesenchymal hyperplasia. *Human Reprod* 12: 2553-2556
- Cheung CY, Singh M, Ebaugh MJ, Brace RA (1995) Vascular endothelial factor gene expression in ovine placenta and fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 173: 753-759
- Cheung CY (1997) Vascular endothelial growth factor: possible role in fetal development and placental function. *J Soc Gyn Invest* 4: 169-177
- Clarke J (1798) Account of a tumor found in the substance of the human placenta. *Philos Trans B* 1, 361: 88

- Clark DE, Smith SK, Sharkey AM, Charnock-Jones DS (1996) Localisation of VEGF and expression of its receptors flt and KDR in human placenta throughout pregnancy. *Human Reprod* 11: 1090-1098
- Clark DE, Smith SK, Licence D, Evans AI, Charnock-Jones DS (1998) Comparison of expression patterns for placenta growth factor, vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-B and VEGF-C in human placenta throughout gestation. *J Endocrinol* 159: 459-467
- Cohen MI, Sinclair JC (1963) Neonatal death from congestive heart failure associated with large cutaneous cavernous hemangioma. *Pediatrics* 32: 924-925
- Conolly DT, Heuvelman DM, Nelson R, Olander JV, Eppley BL, Delfino JJ, Siegel NR, Leimgruber RM, Feder J (1989) Tumour vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis. *J Clin Invest* 84: 1470-1478
- Cooper AG, Bolande RP (1965) Multiple hemangiomas in an infant with cardiac hypertrophy: postmortem angiographic demonstration of the arteriovenous fistulae. *Pediatrics* 35: 27-35
- Cooper JC, Sharkey AM, McLaren J, Charnock-Jones DS, Smith SK (1995) Localization of vascular endothelial growth factor and its receptor, flt, in human placenta and decidua by immunohistochemistry. *J Reprod Fertil* 105: 205-213
- Cordon Cardo C, Vlodavsky I, Haimovitz Friedman A, Hicklin D, Fuks Z (1990) Expression of basic fibroblast growth factor in normal human tissues. *Lab Invest* 63: 832-840
- Crescimanno C, Marzioni D, Persico MG, Vuvkovic M, Muhauser J, Castelucci M (1995) Expression of bFGF, PIGF and their receptors in the human placenta. *Placenta* 16: A13
- Crosby JR, Seifert RA, Soriano P, Bowen-Pope DF (1998) Chimeric analysis reveals role of PDGF receptors in all muscle lineages. *Nature Med* 18: 385-388
- Cross JC, Werb Z, Fisher SJ (1994) Implantation and the placenta: Key pieces of the developmental puzzle. *Science* 266: 1508-1518
- Daniel SJ, Cassady G (1968) Non-immunologic hydrops fetalis associated with a large hemangioendothelioma. *Pediatrics* 42: 829-833
- Davies DV (1948) A benign tumour of the placenta. *J Obstet Gynecol Br Emp* 55: 44-46
- DeCosta E, Gerbi JAB, Anchisen RH, Garlants TC (1956) Placental tumors: Hemangioma with special reference to an associated clinical syndrome. *Obstet Gynecol* 7: 249
- De La Ossa MM, Cabello-Inchausti B, Robinson MJ (2001) Placental chorangiosis. *Arch Pathol Lab Med* 125: 1258
- De Vries C, Escobedo JA, Ueno H, Houck K, Ferrara N, Williams LT (1992) The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. *Science* 255: 989-991

- Dekker GA, Sibai BM (1998) Etiology and pathogenesis of preclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 179: 1359-1375
- Demir R, Kaufmann P, Castelluci M, Erben T, Kotowski A (1989) Fetal vasculogenesis and angiogenesis in human placental villi. *Acta Anat* 136: 190-203
- Dempsey EW (1972) The development of capillaries in the villi of early human placentas. *Am J Anat* 134: 221-238
- Deuschle P, Bersch W, Dürselen R (2001) Unklarer Plazentatumor – Chorangiofibrom. *Geburtsh Frauenheilk* 61: 897-899
- Dienst A (1903) Über den Bau und die Histogenese der Placentatumoren. *Z Geburtsh. Gynäk* 48: 191
- Dietz A, Rudat V, Vanselow B, Conradt C, Möhler T (1999) Prognostische Bedeutung von bFGF, VEGF und MMP-2 im Serum von Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. *HNO* 47: 695-701
- Dirix LY, Vermeulen PB, Hubens G, Benoy I, Martin M, De Pooter C, Van Oosterom AT (1996) Serum basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor and tumour growth kinetics in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 7: 843-848
- Dörste P (1975) Großes Chorangiom. *Z Gyn* 97: 1594-1598
- Dorman SL, Cardwell MS, (1995) Ballantyne syndrome caused by a large placental chorioangioma. *Am J Obstet Gyn* 173: 1632-1633
- Dunk C, Shams M, Nijbar S, Rhaman M, Qui Y, Bussolati B, Ahmed A (2000) Angiopoietin-1 and Angiopoietin-2 activate trophoblast Tie-2 to promote growth and migration during placental development. *Am J Pathol* 156: 2185-2199
- Dunn RJS (1959) Hemangioma of placenta (Chorioangioma). *J Obstet Gynaec Brit Emp* 66: 51
- Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM (1995) Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability & angiogenesis. *Am J Pathol* 146: 1029-1039
- Eliceiri BP, Cheresh DA (2000) Tumorwachstum und Angiogenese. *Die gelben Hefte* 40:1-7
- Fantl WJ, Johnson DE, Williams LT (1993) Signalling by receptor tyrosine kinases. *Annu Rev Biochem* 62: 453-481
- Ferrara N, Davis-Smyth T (1997) The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocrine Rev* 18: 4-25
- Ferrell CL (1989) Placental regulation of fetal growth. In: *Animal Growth regulation*, (eds), DR Campion, GJ Hausman, RJ Martin. Plenum: New York, pp. 1-19

- Ferriani RA, Ahmed A, Sharkey AM, Smith SK (1994) Colocalization of acidic and basic fibroblast growth factor (FGF) in human placenta and the cellular effects of bFGF in trophoblast cell line JEG-3. *Growth factors* 10: 259
- Fiedler W, Gehling U, Mende T, Hossfeld D (2001) Neoangiogenese und Tumorwachstum. *Deutsches Ärzteblatt* 98; 21: B 1183-1185
- Findlay JK (1986) Angiogenesis in reproductive tissues. *J Endocrinol* 111: 357-366
- Flaumenhaft R, Abe M, Mignatti P, Rifkin DB (1992) Basic fibroblast growth factor-induced activation of latent transforming growth factor beta in endothelial cells: regulation of plasminogen activator activity. *J Cell Biol* 118: 901-909
- Folkman J, Klagsbrun M (1987) Angiogenic factors. *Science* 235: 442-447
- Folkman J (1990) What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 82: 1-3
- Folkman J, Shing Y (1992) Angiogenesis. *J Biol.Chem.*; 267; 10931-10934
- Folkman J (1995) Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nature Med* 1: 27-31
- Fong GH, Rossant J, Gertsenstein M, Breitman MI (1995) Role of the Flt-1 receptor tyrosine kinase in regulating the assembly of vascular endothelium. *Nature* 376: 66-70
- Fong GH, Zhang L, Bryce DM, Peng J (1999) Increased hemangioblast commitment, not vascular disorganization, is primary defect in flt-1 knock-out mice. *Development* 126: 3015-3025
- Fortune DW, Östör AG (1980) Angiomyxomas of the umbilical cord. *Obstet Gynecol* 55: 375-378
- Fouron J, Herbert F (1970) Cardiovascular adaptation of newborn lambs to hypervolemia and polycythemia. *Can J Physiol Pharmacol* 48: 312
- Fox H (1964) The villous cytotrophoblast as an index of placental ischaemia. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 71: 885-893
- Fox H (1966) Haemangiomas of the placenta. *J Clin Pathol* 19: 133-137
- Fox H (1967) Vascular tumors of the placenta. *Obstet Gynecol Surv* 22: 697-711
- Fox H (1987) Non-trophoblastic tumours of the placenta. In: Fox ed. Haines and Taylor; *Obstetrical and Gynecological Pathology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1030-3
- Fox H, Laurini RN (1988) Intraplacental choriocarcinoma: a report of two cases. *J Clin Pathol* 41: 1085-1088

- Fox SB, Leek RD, Weekes MP, Whitehouse RM, Gatter KC, Harris AL (1995) Quantification and prognostic value of breast cancer angiogenesis: comparison of microvessel density, Chalkley count and computer image analysis. *J Pathol* 177: 275-283
- Froehlich LA, Fujikura J (1971) Choriongiomas and their clinical implications. *Obstet Gynecol* 37:51
- Frusca T, Morassi L, Pecorelli S, Grigolato P, Gastaldi A (1989) Histological features of uteroplacental vessels in normal and hypertensive pregnancies in relation to birthweight. *Br J Obstet Gynecol* 96: 835-839
- Fujii H, Kitazawa R, Maeda S, Mizuno K, Kitazawa S (1999) Expression of platelet-derived growth factor proteins and their receptor alpha and β mRNAs during fracture healing i the normal mouse. *Histochem Cell Biol* 112: 131-138
- Fukunaga M, Nomura K, Ushigome S (1996) Choriocarcinoma in situ at a first trimester. *Virch Arch* 429: 185-188
- Geppert M, Bachmann FF (1984) Über Chorangiome (Hämangiome der Plazenta. *Z Gynäk* 106: 1406-1412
- Gerber HP, Dixit V, Ferrara N (1998) Vascular endothelial growth factor induces expression of the antiapoptotic proteins bcl-2 and A1 in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 273: 13313-13316
- Gersell DJ, Kraus FT, Riffle MB (1987) Diseases of the placenta. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Hrsg.: Kurman RJ, New York – Berlin – Heidelberg - London – Paris – Tokyo; Springer-Verlag 825-827
- Geva E, Jaffe RB (2000) Role of Angiopoietins in Reproductive Tract Angiogenesis. *Obstet Gynecol Survey* 55: 511-519
- Goldman-Wohl DS, Ariel I, Greenfield C (2000) Tie-2 and Angiopoietin-2 expression at the fetal-maternal interface. *Mol Hum Reprod* 6: 81-87
- Gonzalez-Crussi F, Reyes-Mugica M (1991) Cellular hemangiomas (hemangioendotheliomas) in infants: light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural observations. *Am J Surg Pathol* 15: 769
- Gordon JD, Schifren, JL, Foulk RA, Taylor RN, Jaffe RB (1995) Angiogenesis in the female reproductive tract. *Obstet Gynecol Surv* 50: 688-697
- Gottschalk E, Schreiber D, Vetter R (1988) Hamartome der Leber im Kindesalter. *Zentralblatt Chir* 113: 1564-1570
- Graham CH, Lysiak JJ, McCrae KR, Lala PK (1992) Localization of transforming growth factor- β at the human fetal-maternal interface: role in trophoblast growth differentiation. *Biol Reprod* 46: 561-572

- Habashi S, Burton GJ, Steven DH (1983) Morphological study of the fetal vasculature of the human term placenta: scanning electron microscopy of corrosion casts. *Placenta* 4: 41-56
- Hackl H (1987) Das Hamartom der Lunge. *Z Allg Pathol* 133: 7-28
- Hadi HA, Finley J, Strickland D (1993) Placental chorioangioma: prenatal diagnosis and clinical significance. *Am J Perinatol* 10: 146-149
- Hallam LA, McLaren KM, El-Jabbour JN, Helm CW, Smart GE (1990) Intraplacental Choriocarcinoma: a case report. *Placenta* 11: 247-251
- Hamai Y, Fujii T, Yamashita T, Kozuma S, Okai T, Taketani Y (1998). Evidence for basic fibroblast growth factor as a crucial angiogenic growth factor, released from human trophoblasts during early gestation. *Placenta* 19: 149-155
- Hatva E, Böhling T, Jääskeläinen J, Persico MG, Haltia M, Atlitalo K (1996). Vascular Growth Factors and Receptors in Capillary Hemangioblastomas and Hemangiopericytomas. *Am J Pathol* 148: 763-775
- Hauser H (1911) Ein kapseltragendes Angiom. *Beitr Geburtsh Gynäk* 16: 476
- Heggtveit HA, De Carvalho R, Nuyens AJ (1965) Chorioangioma and toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 91: 291-292
- Heinrich D, Aoki A, Metz J (1988) Fetal capillary organization in different types of placenta. *Trophoblast Res* 3:149-162
- Heits F, Wiedermann GJ, Jelkmann W (1998). Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor VEGF stimuliert die Angiogenese im Guten wie im Bösen. *Dtsch. med. Wschr* 123: 259-265
- Heldin CH, Westermark B (1999) Mechanism of action and in vivo role of platelet –derived growth factor. *Physiol Rev* 79: 1284-1316
- Hellström M, Gerhardt H, Kalen M, Li X, Eriksson U, Wolburg H, Betsholtz C (2001) Lack of pericytes leads to endothelial hyperplasia and abnormal vascular morphogenesis. *J Cell Biol* 153: 543-553
- Hertig AT (1935) Angiogenesis in the early human chorion and in the primary placenta of the macaque monkey. *Contr Embryol* 25: 37-81
- Hickman JA (1996) Apoptosis and chemotherapy resistance. *Eur J Cancer* 32A: 921-926
- Hinrichsen KV (1990) aus: *Humanembryologie*. Springer Verlag 315f
- Hinselmann T (1958) Pathologie der menschlichen Placenta. In: *Biologie und Pathologie des Weibes*. Bd 6; 1.Teil Berlin-Innsbruck-München-Wien

- Hitschhold T, Muentefering H, Ulrich S, Berle P (1996) Does extremely low fetoplacental impedance as estimated by umbilical artery doppler velocimetry also indicate fetuses at risk? *Ultrasound Obstet Gynecol* 8: 39
- Hitschhold T, Weiss E, Beck T (1993) Low target birthweight in growth retardation? Umbilical doppler velocity waveforms and histomorphologic analysis of fetoplacental vascular tree. *Am J Obstet Gynecol* 168: 1260-1264
- Hölzl M, Lühje D, Seck-Ebersbach K (1974) Placentaveränderungen bei EPH-Gestose. *Arch Gynecol* 217: 315-334
- Holmgren L, Glaser A, Pfeifer-Ohlsson NS, Ohlsson R (1991) Angiogenesis during human extraembryonic development involves the spatiotemporal control of PDGF ligand and receptor gene expression. *Development* 113: 749-754
- Hörmann G (1958) Zur Systematik einer Pathologie der menschlichen Plazenta. *Arch Gynäkol* 191: 297-344
- Hörmann G, Lemtis (1965) In: Die menschliche Plazenta; Sonderdruck aus: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe; Urban & Schwarzenbeck; München, Berlin
- Horigome H, Hamada H, Sohda S, Igari M, Nagata M, Okuno S, Wada A, Kubo T (1997) Large placental chorioangiomas as a cause of cardiac failure in two fetuses. *Fetal Diagn Ther* 12: 241-243
- Houck KA, Ferrara N, Winer J, Cachianes G, Li B, Leung DW (1991) The vascular endothelial growth factor family: identification a fourth molecular species and characterization of alternative splicing of RNA. *Mol Endocrinol* 5: 1806-1814
- Hughes SE, Hall PA (1993) Immunolocalization of fibroblast growth factor receptor 1 and its ligands in human tissues. *Lab Invest* 69: 173-182
- Hunt JS (1989) Macrophages in human uteroplacental tissues: a Review. *Am J Reprod Immunol* 21: 119-122
- Hyder SM, Stancel GM, Chiapetta C, Murthy L, Boettger-Tong H, Makela S (1996) Uterine expression of vascular endothelial growth factor is increased by estradiol and tamoxifen. *Cancer Res* 56: 3954-3960
- Ikeda E, Achen MG, Breier G, Risau W (1995) Hypoxia induced transcriptional activation and increased mRNA stability of vascular endothelial growth factor in C6 glioma cells. *J Biol Chem* 270: 19761-19766
- Ikeda N, Adachi M, Taki T, Huang C, Hashida H, Takabayashi A, Sho M, Nakajima Y, Kanehiro H, Hisanaga M, Nakano H, Miyaka M (1999) Prognostic significance of angiogenesis in human pancreatic cancer. *Br J Cancer* 79: 1553-1563
- Imakita M, Yutani C, Ishibashi-Ueda H, Murakami M, Chiba Y (1988) A case of hydrops fetalis due to placental chorioangioma. *Acta Pathol Jpn* 38: 941-945

- Iruela-Arispe ML, Dvorak HF (1997) Angiogenesis. A dynamic balance of stimulators and inhibitors. *Thrombosis and Haemostasis* 78: 672-677
- Jäckel MC (1998) Die genetische Kontrolle des programmierten Zelltods (Apoptose). *HNO* 46: 614-625
- Jackson MR, Carney EW, Lye SJ, Ritchie JWK (1992) Immunolocalisation of two angiogenetic factors (PDECGF and VEGF) in human placental villi throughout gestation. *Placenta* 13: A27
- Jackson MR, Mayhew TM, Haas JD (1988) On the factor which contribute to thinning of the villous membrane in human placentae at high altitude. An increase in the degree of peripheralization of fetal capillaries. *Placenta* 9: 9-18
- Jackson MR, Walsh AJ, Morrow RJ, Mullen JB, Lye SJ, Ritchie JWK (1995) Reduced placental villous tree elaboration in small-for-gestational-age pregnancies: relationship with umbilical artery doppler waveforms. *Am J Obstet Gynecol* 172: 518-525
- Jauniaux E, Zucker M, Meuris S, Verhest A, Wilkin P, Hustin J (1988) Chorangiocarcinoma: an unusual tumour of the placenta. *Placenta* 9: 607-613
- Jauniaux E, Moscoso G, Chitty L, Gibb D, Driver M, Campbell S (1990) An angiomyxoma involving the whole length of the umbilical cord. *J Ultrasound Med* 9: 419-422
- Jaye M, Schlessinger J, Dionne CA (1992) Fibroblast growth factor receptor tyrosine kinases: molecular analysis and signal transduction. *Biochim Biophys Acta* 1135: 185-199
- Jensen RL (1998) Growth factor-mediated angiogenesis in the malignant progression of glial tumors: a review. *Surg Neurol* 49: 189-196
- Jötten KW (1912) Über solide Placentatumoren. Inaug Diss Berlin
- Jones CE (1972) Disseminated intravascular coagulation and fetal hydrops in a newborn infant in association with a chorioangioma of placenta. *Pediatrics* 50: 901
- Kadirov M, Kosanke G, Kingdom J, Kaufmann P (1998) Increased fetoplacental angiogenesis during first-trimester in anaemic women. *Lancet* 352: 1747-1749
- Kamdon-Moyo J (1972) Souffrance foetale et chorio-angiome. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1: 575
- Kandel J, Bossy Wetzel E, Radvanyi F, Klagsbrun M, Hanahan D (1991) Neovascularization is associated with a switch to the export of bFGF in the multistep development of fibrosarcoma. *Cell* 66: 1095-1104
- Karimu AL, Burton GJ (1995) Human term placental capillary endothelial cell specialization: a morphometric study. *Placenta* 16: 93-99
- Karnauchow PN (1957) Chorioangiomatosis of placenta. Report of a case. *Obstet Gynecol* 9: 317-321

- Karsdorp VH, Dirks BK, van der Linden JC, van Vugt JM, Baak JP, van Geijn HP (1996) Placenta morphology and absent or reversed end diastolic flow velocity in the umbilical artery: a clinical and morphometrical study. *Placenta* 17: 393-399
- Kaufmann P, Kohnen G, Kosanke G (1974) Wechselwirkungen zwischen Plazentamorphologie und fetaler Sauerstoffversorgung. *Gynäkologe* 26: 16-23
- Kaufmann P, Stark J, Stegner HE (1977) The villous stroma of the human placenta. The ultrastructure of fixed connective tissue cells. *Cell Tiss Res* 177: 105-121
- Kaufmann P (1982) Development and differentiation of the human placental villous tree. *Biblio Anat* 22: 29-39
- Kaufmann P, Bruns U, Leiser R, Luckhardt M, Winterhager E (1985) The fetal vascularisation of term human placental villi. II. Intermediate and terminal villi. *Anat Embryol* 173:203-221
- Kaufmann P, Luckhardt M, Leiser R (1988) Three-dimensional representation of the fetal vessel system in the human placenta. *Trophoblast Res* 3:113-137
- Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, Sanzo K, Warren T, Feder J, Conolly DT (1989) Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science* 246: 1309-1312
- Keenan WJ, Altshuler G (1975) Massive pulmonary hemorrhage in a neonate. *J Pediatr* 86: 466-471
- Kemp B, Classen-Linke I, Schlehe B, Beier HM, Rath W (2001) Spielt VEGF bei den zyklischen Zervixveränderungen eine Rolle? *Geburtsh Frauenheilk* 61: 671-675
- Kerr J, Wyllie A, Currie A (1972) Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 26: 239-256
- Khaliq A, Foreman D, Ahmed A, Weich H, McLeod D, Boulton M (1999) Increased expression of placenta growth factor (PIGF) in proliferative diabetic retinopathy. *Lab Invest* 78: 109-116
- Khong TY (2000) Chorangioma with trophoblastic proliferation. *Virchows Arch* 436: 167-171
- Kim CK, Benirschke K, Connolly KS (1971) Chorangioma of the placenta – chromosomal and electron microscopic studies. *Obstet Gynecol* 37: 372
- Kim KJ, Li B, Winer J, Armanini M, Gillett N, Phillips HS, Ferrara N (1993) Inhibition of vascular endothelial growth factor induced angiogenesis suppresses tumor growth in vivo. *Nature* 362: 841-844
- Kim CJ, Choe YJ, Yoon BH, Kim CW, Chi JG (1995) Patterns of bcl-2 Expression in Placenta. *Path Res Pract* 191: 1239-1244
- Kim DW, Low W, Billman G, Wickersham J, Kearns D (1999) Chondroid hamartoma presenting as a neonatal nasal mass. *Int J Ped Otorhinolaryngology* 47: 253-259

- King CR, Lovrien EW (1978) Chorioangioma of the placenta and intrauterine growth failure. *J Pediatr* 93: 1027-1028
- Kingdom JCP, Kaufmann P (1997) Oxygen and placental villous development; origins of fetal hypoxia. *Placenta* 18: 613-621
- Kiserud T, Hellevik LR, Eik-Nes SH, Angelsen BA, Blaas HG (1994) Estimate of the pressure gradient across the fetal ductus venosus based on doppler velocimetry. *Ultrasound Med Biol* 20: 225-232
- Klaften E (1929) Chorionhaemangioma placentae. *Z Geburtsh Gynäk* 95: 426-437
- Klagsbrun M (1989) The fibroblast growth factor family: structural and biological properties. *Progress in Growth Factor Res* 1: 207-235
- Klagsbrun M, D'Amore PA (1991) Regulation of angiogenesis. *Ann Rev Physiol* 53: 217-239
- Kloos K, Vogel M (1974) in: *Pathologie der Perinatalperiode*; Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York
- Knoll R, Westernacher D, Weich HA (1992) Enhanced transcription of the plasminogen/plasmin system in macrovascular endothelial cells treated with vascular endothelial growth factor. *Circulation (Suppl. 1)* 86: I-740-741
- Knoth M (1968) Ultrastructure of chorionic villi from a four-somite human embryo. *J Ultrastruct Res* 25: 423-440
- Knoth M, Rygaard J, Hesseldahl H (1976) Chorioangioma with hydramnios and intra-uterine fetal death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 55: 279-281
- Koblizek TI, Weiss C, Yancopoulos GD, Deutsch U, Risau W (1998) Angiopoietin-1 induces sprouting angiogenesis in vitro. *Curr Biol* 8: 529-532
- Kohen G, Kingdom JPC (2000) Villous development and the pathogenesis of IUGR. London; Springer-Verlag pp 131-145
- Kohler HG, Iqbal N (1976) Chorionic haemangiomata and abruptio placentae. *Br J Obstet Gynecol* 83: 667-670
- Koivu MK, Nuutinen EM (1990) Large placental chorioangioma as a cause of congestive heart failure in newborn infants. *Pediatr Cardiol* 11: 221-224
- Kranz A, Mayr U, Frank H, Waltenberger J (1999) The coronary endothelium: A target for VEGF. Human coronary artery endothelial cells express functional receptor for VEGF in vitro and in vivo. *Lab Invest* 79: 985-991
- Kranz A, Rau C, Kochs M, Waltenberger J (2000) Elevation of vascular endothelial growth factor-A serum levels following acute myocardial infarction. Evidence for its origin and

- functional significance. *J Mol Cell Cardiol* 32: 65-72
- Krebs C, Macara LM, Leiser R, Bowman AW, Greer IA, Kingdom JCP (1996) Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental tree. *Am J Obst Gynecol* 175: 1534-1542
- Krebs C, Longo LD, Leiser D (1997) Term ovine placental vasculature: comparison of sea level and high altitude conditions by corrosion cast and histomorphometry. *Placenta* 18: 43-51
- Krikun G, Schatz F, Finlay T, Kadner S, Mesia A, Gerrets R, Lockwood CJ (2000) Expression of angiopoietin-2 by human endometrial endothelial cells: regulation by hypoxia and inflammation. *Biochem Biophysical Res Communication* 275: 159-163
- Krishnamurthy P, Bird IM, Sheppard C, Magness RR (1999) Effects of angiogenic growth factors on endothelium-derived prostacyclin production by ovine uterine and placental arteries. *Prostaglandins & other Lipid Mediators* 57: 1-12
- Kroemer G (1997) The proto-oncogene bcl-2 and its role in regulating apoptosis. *Nature Med* 3: 614-620
- Kroll J, Waltenberger J (2000) Regulation der Endothelfunktion und der Angiogenese durch den Vaskulären Endothelialen Wachstumsfaktor-A (VEGF-A). *Z Kardiol* 89:206-218
- Kühnel P (1933) Placental chorangioma. *Acta obstet gynec scand* 13:143
- Labhard A (1904) Beitrag zur Kasuistik der Placentatumoren. *Hegars Beitr Geburtsh Gynäk Bd VIII* 185
- Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N (1989) Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 246: 1306-1309
- Levy AP, Levy NS, Goldberg MA (1996) Hypoxia-inducible protein binding to vascular endothelial growth factor mRNA and its modulation by the von Hippel Lindau protein. *J Biol Chem* 271: 25492-25497
- Lewis S, Perrin E (1999) *Pathology of the placenta*. 2nd ed. New York, Edinburgh: Churchill Livingstone
- Li D, Bell J, Brown A, Berry CL (1994) The observation of angiogenin and basic fibroblast growth factor gene expression in human colonic adenocarcinomas, gastric adenocarcinomas, and hepatocellular carcinomas. *J Pathol* 172: 171-175
- Lifschitz-Mercer B, Fogel M, Kushnir I, Czernobilsky B (1989) Chorangioma. A Cytoskeletal Profile. *Int J Gyn Pathol* 8: 349-356
- Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG (1991) Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cell* 64: 327-336

- Lohmann CH, Schwartz Z, Niederauer G, Boyan BD (2000) Der Differenzierungsgrad von Chondrozyten und ihre Vorbehandlung mit „platelet-derived-growth-factor“. *Orthopäde* 29: 120-128
- Lopez HBB, Kristoffersen SE (1989) Chorioangioma of the placenta. *Gynecol Obstet Invest* 28: 108-110
- Loughna S, Sato TN (2001) Angiopoietine and Tie signaling pathways in vascular development. *Matrix Biol* 20: 319-325
- Lyall F, Young A, Boswell F, Kingdom JCP, Greer IA (1997) Placental expression of vascular endothelial growth factor in placentae from pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth restriction does not support placental hypoxia at delivery. *Placenta* 18: 269-276
- Lyng H, Skretting A, Rofstad EK (1992) Blood flow in six human melanoma xenograft lines with different growth characteristics. *Cancer Res* 52: 584-592
- Lysiak J, Khoo N, Conelly I, Stettler-Stevenson W, Peeyush L (1992) Role of transforming growth factor (TGF) and epidermal growth factor (EGF) on proliferation, invasion, and hCG production by normal and malignant trophoblast. *Placenta* 13: A41
- Macara LM, Kingdom JCP, Kaufmann P, Kohnen G, Hair J, More IRA, Lyall F, Greer IA (1996) Structural analysis of placental terminal villi from growth-restricted pregnancies with abnormal umbilical artery doppler waveforms. *Placenta* 17: 37-48
- Maeda K, Kang SM, Ogawa M, Onoda N, Sawada T, Nakata B, Kato Y, Chung YS, Sowa M (1997) Combined analysis of vascular endothelial growth factor and platelet-derived endothelial cell growth factor expression in gastric carcinoma. *Int J Cancer* 74: 545-550
- Magness RR (1998) Maternal cardiovascular and other physiologic responses to the endocrinology of pregnancy. In: Bazer F, editor. *Endocrinology of pregnancy*. Totowa NJ Humana Press Inc. Chapter 18, pp 507-539
- Mahmood K (1977) Small chorioangiomas and small-for-gestational age baby. *Am J Obstet Gynecol* 127: 440-442
- Majlessi HF, Wagner KM, Brooks JJ (1983) Atypical cellular chorangioma of the placenta. *Int J Gynecol Pathol* 1: 403-408
- Makino Y, Horuchi S, Sonoda M, Kobayashi H, Kaneoka T, Kawarabayashi T (1999) A case of large placental chorangioma with non-immunological hydrops fetalis. *J Perinat Med* 27: 128-131
- Mandelbaum B, Ross M, Riddle CB (1969) Hemangioma of the placenta associated with fetal anemia and edema: report of a case. *Obstet Gynecol* 34: 335-338
- Manzke H, Mau G (1975) Korrelation schwangerschaftsanamnestischer und klinischer Befunde mit dem Auftreten von Naevi flammei bei Neugeborenen. *Monatsschr Kinderheilk* 123: 124-127

- Marchetti A (1939) A consideration of certain types of benign tumours of the placenta. *Surg Gynec Obstet* 4: 733
- Marme D (2001) Tumorangiogenese: Neue Ansätze zur Krebstherapie. *Onkologie* 24: Suppl 1: 1-5
- Matthews W, Jordon CT, Gavin M, Jenkins NA, Copeland NG, Lemischka K (1991) A receptor tyrosine kinase cDNA isolated from a population of enriched primitive hematopoietic cells and exhibiting close genetic linkage to c-kit. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 9026-9030
- Mayhew TM, Jackson MR, Boyd PA (1993) Changes in oxygen diffusive conductances of human placentae during gestation (10-41 weeks) are commensurate with the gain in fetal weight. *Placenta* 14: 51-61
- McGarrrity TJ, Peiffer LP, Billingsley ML (1999) Overexpression of epidermal growth factor receptor in Peutz-Jeghers syndrome. *Dig Dis Sci* 44:1136-1141
- McInroy RE, Kelsey HA (1954) Chorio-angioma (haemangioma of placenta) associated with acute hydramnios. *J Pathol Bacteriol* 68: 519-523
- Meegdes BH, Ingenhoes R, Peeters LL, Exalto N (1988) Early pregnancy wastage: relationship between chorionic vascularization and embryonic development. *Fertil Steril* 49: 216-220
- Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, Van Assche FA (1994) A study of placenta bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 101: 669-674
- Mesia AF, Mo P, Ylagan LR (1999) Atypical cellular chorangioma. *Arch Pathol Lab Med* 123: 536-538
- Meyenburg H (1922) Über Hämangiomatosis diffusa placentae. *Beitr path Anat* 70: 510-513
- Meyer G, Yu E, Siegal J, Petteway J (1995) Serum basic fibroblast growth factor in men with and without prostate carcinoma. *Cancer* 76: 2304-2311
- Meyer R (1923) Vier Fälle von Plazentatumoren. *Zbl Gynäk* 4: 47
- Mignatti P, Morimoto T, Rifkin DB (1992) Basic fibroblast growth factor, a protein devoid of secretory signal sequence, is released by cells via a pathway independent of the endoplasmatic reticulum-golgi complex. *J Cell Physiol* 151: 81-93
- Millauer B, Witzigmann-Voos S, Schnurch H, Martinez R, Moller NP, Risau W, Ulrich A (1993) High affinity vascular endothelial growth factor binding and developmental expression suggest Flk-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis. *Cell* 72: 835-846
- Mochizuki M, Maruo T, Matsuo H, Samoto T, Ishihara N (1998) Biology of human trophoblast. *Int J Gyn Obstet* 60: S21-S28
- Montesano R, Vassalli JD, Guillemin R, Orci L (1986) Basic fibroblast growth factor induces angiogenesis in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 7279-7301

- Mühlhauser J, Marzioni D, Morroni M, Vuckovic M, Cresimanno C, Catellucci M (1996) Codistribution of basic fibroblast growth factor and heparan sulfate proteoglycan in the growth zones of the human placenta. *Cell Tissue Res* 285: 101-107
- Müller G, Rieckert H (1967) Beitrag zur Frage der Placentarinsuffizienz an Hand eines diffusen Chorangioms. *Arch Gynäkol* 204: 78-88
- Mueller MD, Dreher E, Taylor RN (2000) Auf der Spur eines Rätsels: Angiogenese und Endometriose. *Geburtsh Frauenheilk* 60: 585-593
- Murray DE, Meyerowitz BR, Hutter JJ (1969) Congenital arteriovenous fistula causing congestive heart failure in the newborn. *JAMA* 209: 770-771
- Mustonen T, Alitalo K (1995) Endothelial receptor tyrosine kinases involved in angiogenesis. *J Cell Biol* 129: 895-898
- Nakagawa T, Sasahara M, Haneda M, Kataoka H, Nakagawa H, Yagi M, Kikkawa R, Hazama F (1999) Role of PDGF B-Chain and PDGF receptors in rat tubular regeneration after acute injuri. *Am J Pathol* 155: 1689-1699
- Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z (1999) Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB* 13: 9-22
- Nieder J, Link M (1970) Ein Beitrag zur Pathologie der Nabelschnurgeschwülste. *Z Gynäk* 14: 420
- Nikolov SD, Schiebler TH (1973) Über das fetale Gefäßsystem der reifen menschlichen Plazenta. *Z Zellforschung mikrosk Anat* 139: 333-350
- Nikolov SD, Schiebler TH (1981) Über Endothelzellen in Zottengefäßen der reifen menschlichen Plazenta. *Acta anat* 110: 338-344
- Nör J, Christensen J, Mooney DJ, Polverini PJ (1999) Vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated angiogenesis is associated with enhanced endothelial cell survival and induction of bcl-2 expression. *Am J Pathol* 154: 375-384
- Nunez JAC (1963) La placenta de las cardiacas. *Revista Espanol Obstetrica Ginecologica* 22: 129-134
- Oakley RH, Carty H, Cudmore RE (1985) Multiple benign mesenchymomata of the chest wall. *Pediatr Radiol* 15: 58-60
- O'Byrne, KJ, Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Cox G, Turley H, Steward WP, Gatter K, Harris AL (2000) Vascular endothelial growth factor, platelet-derived endothelial cell growth factor and angiogenesis in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 82: 1427-1432
- Odell JM, Benjamin DR (1986) Mesenchymal Hamartoma of the chest wall. *Ped Pathol* 5:135-146

- Ogawa S, Leavy J, Clauss M, Koga S, Shreeniwa R, Joseph-Silverstein J, Furie M, Stern D (1991) Modulation of endothelial (EC) function in hypoxia: alterations in cell growth and the response to monocyte-derived mitogenic factors. *J Cell Biochem* 15F (Suppl) 213
- Ogino S, Redline RW (2000) Villous capillary lesions of the placenta: distinctions between chorangioma, chorangiomatosis, and chorangiosis. *Hum Pathol* 31: 945-954
- Ohtani H, Nakamura S, Watanabe Y, Mizoi T, Saku T, Nagura H (1993) Immunocytochemical localization of fibroblast growth factor in carcinomas and inflammatory lesions of the human digestive tract. *Lab Invest* 68: 520-527
- Otani A, Takagi H, Oh H, Koyama S, Matsumura M, Honda Y (1999) Expression of angiopoietins and Tie2 in human choroidal neovascular membranes. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 40: 1912-1920
- Paradis V, Ben Lagha N, Zeimoura L, Blanchet P, Eschwege P, Ba N, Benoit G, Jardin A, Bedossa P (2000): Expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinomas. *Virchows Arch* 436: 351-356
- Pardi G, Cetin I, Marconi AM, Bozzetti P, Buscaglia M, Makowski EL, Battaglia FC (1992) Venous drainage of the human uterus: respiratory gas studies in normal and fetal growth-retarded pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, pp 244-250
- Parikh K, Parikh SR (1974) Placental hypertrophy in pregnancy anaemia. In: *Proceedings of the 6th Asian Congress of Obstetrics and Gynecology*, pp 244-250
- Park JE, Chen HH, Winer J, Houck KA, Ferrara N (1994) Placenta Growth Factor. *Journal of Biological Chemistry* 269: 25646-25654
- Pepper MS, Ferrara N, Orci L, Montesano R (1991) Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces plasminogen activators and plasminogen activator inhibitor-1 in microvascular endothelial cells. *Biochem Biophys Acta* 181: 902-906
- Peters KG, De Vries C, Williams LT (1993) Vascular endothelial growth factor receptor expression during embryogenesis and tissue repair suggests a role in endothelial differentiation and blood vessel growth. *Proc natl Acad Sci USA* 90: 8915-8919
- Peychl L (1972) 2 cases of chorioangioma, in one case in combination with fetal hydrops. *Cas Lek Ces* 111: 964
- Pierce GF, Tarpley JE, Yanagihara D, Mustoe TA, Fox GM, Thomason A (1992) Platelet-derived growth factor (BB monodimer), transforming growth factor- β 1, and basic fibroblast growth factor in dermal wound healing. *Am J Pathol* 140: 1375-1388
- Piotrowicz B, Niebroj TK, Sieron G (1969) The morphology and histochemistry of the full term placenta in anaemic patients. *Folia Histochem Cytochem (Krakow)* 7: 435-444
- Plate KH, Breier G, Weich HA, Risau W (1992) Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo. *Nature* 359: 845-848

- Plendl J (2000) Angiogenesis and vascular regression in the ovary. *Anat Histol Embryol* 29: 257-266
- Pöge A, Seelbinder W, Pfister C, Hess J, Scheuner G (1989) Morphometrische Untersuchungen an histologisch klassifizierten Chorionzotten menschlicher Plazenten. *Zentralbl allg Pathol pathol Anat* 135: 329-337
- Pösl M, Amling M, Werner M, Bäsler I, Salzer-Kuntschick M, Winkler K, Delling G (1994) Osteosarkom – Apoptose und Proliferation. *Pathologe* 15: 337-344
- Pötgens AJG, Westphal HR, de Waal RMW, Ruiter DJ (1995) The role of vascular permeability factor and basic fibroblast growth factor in tumor angiogenesis. *Biol Chem Hoppe-Seyler* 376: 57-70
- Pool TJ, Coffin D (1989) Vasculogenesis and angiogenesis: two distinct morphogenetic mechanism establish embryonic vascular pattern. *J Exp Zoo* 251: 224-231
- Potashnik G, Ben-Adereth N, Leventhal H (1973) Chorioangioma of the placenta. *Israel J Med Sci* 9: 904
- Prager D, Weber MM, Herman-Bonert V (1992) Placental growth factors and releasing/inhibiting peptides. *Semin Reprod Endocrinol* 10: 83-94
- Psaila J, Carachi R, Raine PAM, Patrick WJA (1996) Thoracic mesenchymoma of infancy. *J Ped Surg* 31: 726-728
- Rao L, White E (1997) BCL-2 and the ICE family of apoptotic regulators: making a connection. *Curr Opin Genet Dev* 7: 52-58
- Rauchenberg M, Zeman V (1971) Chorioangioma placenty. *Cas Lek Ces* 31: 727
- Ravano A (1908) Placentartumor. *Arch Geburtsh Gynäk* 86
- Redline RW (1998) Disorders of the placental parenchyma. In: Lewis S, Perrin E (Edt): *Pathology of the Placenta. Contemporary Issues in Surgical Pathology* (ed 2); New York, NY, Churchill Livingstone p 168
- Reed JC (1994) Bcl-2 and the regulation of programmed cell death. *J Cell Biol* 124: 1-6
- Reneker LW, Overbeck PA (1996) Lens-Specific Expression of PDGF-A in Transgenic Mice Results in Retinal Astrocytic Hamartomas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37: 2455-2466
- Reshetnikova OS, Burton GJ, Teleshova OV (1995) Placental histomorphometry and morphometric diffusing capacity of the villous membrane in pregnancies complicating by maternal iron-deficiency anemia. *Am J Obstet Gynecol* 173: 724-727
- Reshetnikova OS, Burton GJ, Milanov AP, Fokin EI (1996) Increased incidence of placental chorangioma in high-altitude pregnancies: Hypobaric hypoxia as a possible etiologic factor. *Am J Obstet Gynecol* 174: 557-561

- Reuvekamp A, Velsing-Aarts FV, Poulina IE, Capello JJ, Duits AJ (1999) Selective deficit of angiogenic growth factors characterises pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 106: 1019-1022
- Reynolds LP, Killilea SD, Redmer DA (1992) Angiogenesis in the female reproductive system. *FASEB J* 6: 886-892
- Reynolds LP, Redmer DA (1995) Utero-placental vascular development and placental function. *J Anim Sci* 73: 1839-1851
- Rifkin DB, Moscatelli D (1989) Recent developments in the cell biology of basic fibroblast growth factor. *J Cell Biol* 109: 1-6
- Risau W: (1997) Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 386: 671-674
- Rosenfeld CR, Morriss FH, Makowski EL, Meschia G, Battaglia FC (1974) Circulatory changes in the reproductive tissues during pregnancy. *Gynecol Invest* 5: 252-268
- Rückert E (1974) Chorioangiom mit akutem Hydramnion. *Z Gynäk* 96: 441
- Rubin K, Tingström A, Hansson GK, Larsson E, Rönnsstrand L, Klareskog L, Claesson-Weslsh L, Heldin CH, Fellström B, Terracio L (1988) Induction of B-type receptors for platelet-derived growth factor in vascular inflammation: possible implications for development of vascular proliferative lesions. *Lancet* 1: 1353-1356
- Salafia CM, Pezzullo JC, Lopez-Zeno JA, Simmens S, Minior VK, Vintzileos AM (1995) Placental pathologic features of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 173:1097-1105
- Sanger DR, Perruzzi CA, Feder J, Dvorak HF (1983) Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 219: 983-985
- Schaper W, Ito WD (1996) Molecular mechanism of coronary collateral vessel growth. *Circ Res* 79: 911-919
- Scheuner G (1971) Untersuchung zur Struktur der materno-fetalen Stoffwechselschranke in der menschlichen Placenta. *Nova Acta Leopoldina* 36: 25
- Scheuner G, Mitzscherling CP, Pfister C, Pöge A, Seidler E (1989) Funktionelle Morphologie der Plazenta. *Z Allg Path Pathol Anat* 135: 307-328
- Schneider V (1964) Bericht über Geschwülste im Nabelbereich bei einem Neugeborenen. *Z Allg Path Pathol Anat* 105: 415
- Schultz-Hetzel I (1978) Über das Chorangiom. *Arch Gyn* 225: 131-146
- Schulze-Osthoff K, Risau W, Vollmer E, Sorg C (1990) In situ detection of basic fibroblast growth factor by highly specific antibodies. *Am J Pathol* 137: 85-92

- Schwartz DA (2001) A Guest Editorial: Chorangiomas and its precursors: underdiagnosed placental indicators of chronic fetal hypoxia. *Obstet Gynecol Surv* 56: 523-525
- Schweiki D, Itin A, Neufeld G, Gitay-Goren H, Keshet E (1992) Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia initiated angiogenesis. *Nature* 359: 843-845
- Schweinitz D, Gomez-Dammeier B, Glüer S (1999) Mesenchymal hamartoma of the liver – new insight into histogenesis. *J Ped Surg* 34: 1269-1271
- Scott RA (1924) Benign tumors of the placenta. *Surg Gynec Obstet* 39: 216
- Senger DR, Conolly DT, Van de Water L, Feder J, Dvorak HF (1990) Purification and NH₂-terminal amino acid sequence of guinea pig tumorsecreted vascular permeability factor. *Cancer Res* 50: 1774-1778
- Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu XF, Breitman ML, Schuh AC (1995) Failure of blood-islands formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. *Nature* 376: 62-66
- Sharkey AM, Charnock-Jones DS, Boocock CA, Brown KD, Smith SK (1994) Expression of mRNA for vascular endothelial growth factor in human placenta. *J Reprod Fertil* 99: 609-615
- Sherer DM, Abulafia O (2001) Angiogenesis during implantation, and placental and early Embryonic development. *Placenta* 22: 1-13
- Shibuya M, Yamaguchi S, Yamane A, Ikeda T, Tojo A, Matsushime H, Sato (1990) Nucleotide sequence and expression of a novel human receptor-type tyrosine kinase gene (flt) closely related to the fms family. *Oncogene* 5: 519-524
- Shifren JL, Doldi N, Ferrara N, Mesiano S, Jaffe RB (1994) In the human fetus, vascular endothelial growth factor is expressed in epithelial cells and myocytes, but not vascular endothelium: implications for mode of action. *J Clin Endocrinol Met* 79: 316-322
- Shiraishi S, Nakagawa K, Kinukawa N, Nakano H, Sueishi K (1996) Immunohistochemical localization of vascular endothelial growth factor in the human placenta. *Placenta* 17: 111-121
- Shore VH, Wang TH, Wang CL, Torry RJ, Caudle MR, Torry DS (1997) Vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in isolated human trophoblast. *Placenta* 18: 657-665
- Shreeniwas R, Ogawa S, Cozzolino F, Torcia G, Braunstein N, Butura C, Brett J, Lieberman HB, Furie MB, Joseph-Silberstein J (1991) Macrovascular and microvascular endothelium during long term hypoxia: alterations in cell growth, monolayer permeability, and cell surface coagulant properties. *J Cell Physiol* 146: 8-17
- Siddall RS (1924) Chorangiofibroma. *Amer J Obstet Gynec* 8:554
- Sieracki JC, Panke TW, Horvat BL, Perrin EV, Nanda B (1975) Chorangiomas. *Obstetrics and Gynecology* 46: 155-159

- Singh RK, Bucana CD, Gutman M, Fan D, Wilson MR, Fidler IJ (1994) Organ site-dependent expression of basic fibroblast growth factor in human renal cell carcinoma cells. *Am J Pathol* 145: 365-374
- Skobe M, Rockwell P, Goldstein N, Vossler S, Fusenig NE (1997) Halting angiogenesis suppresses carcinoma cell invasion. *Nature Med* 3: 1222-1227
- Somjen D, Jaffe A, Knoll E, Kohen F, Amir-Zaltsman Y, Stern N (1999) Platelet-derived endothelial cell growth factor inhibits DNA synthesis in vascular smooth muscle cells. *Am J Hypertension* 12: 882-889
- Spyridopoulos I, Brogi E, Kearney M, Sullivan AB, Cetrulo C, Isner JM, Losordo DW (1997) Vascular endothelial growth factor inhibits endothelial cell apoptosis induced by tumor necrosis factor- α : balance between growth and death signals. *J Mol Cell Cardiol* 29: 1321-1330
- Statuto M, Ennans MG, Zamboni G, Bonetti F, Pea M, Bernardello F, Pozzi A, Rusnati M, Gualandris A, Presta M (1993) Basic fibroblast growth factor in human pheochromocytoma: a biochemical and immunohistochemical study. *Int J Cancer* 53: 5-10
- Steiner E, Hofmann M, Weikel W, Beck T, Brockerhoff P (2001) Wiederholungsrisiko der Plazentainsuffizienz aus klinischer und morphologischer Sicht. *Geburtsh Frauenheilk* 61: 285-289
- Steiner H, Staudach A, Spitzer D, Schaffer KH, Gregg A, Weiner CP (1995) Growth deficient fetuses with absent or reversed umbilical artery end-diastolic flow are metabolically compromised. *Early Hum Dev* 41: 1-9
- Stiller AG, Skafish PR (1968) Placental chorangioma: a rare cause of fetomaternal transfusion with maternal hemolysis and fetal distress. *Obstet Gynecol* 67: 296-298
- Sulica RL, Kao GF, Sulica VI, Penneys NS (1994) Eccrine angiomatous hamartoma. *J Cutan Pathol* 21: 71-75
- Sumarthy V, Grimes EM, Miller GL (1973) Chorioangioma of the placenta. *Missouri Med* 70:647
- Sunderkotter C, Steinbrink K, Goebeler M, Bhardwaj R, Sorg C (1994) Macrophages and angiogenesis. *J Leukocyte Biol* 55: 410-422
- Suzuki K, Hayashi N, Miyamoto Y, Yamamoto M, Ohkawa K, Ito Y, Sasaki Y, Yamaguchi Y, Nakase H, Noda K, Enomoto N, Arai K, Yamada Y, Yoshihara H, Tujimura T, Kawano K, Yoshikawa K, Kamada T (1996) Expression of vascular permeability Factor / vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 56: 3004-3009
- Sweet L (1973) Hydrops fetalis in association with chorioangioma of the placenta. *J Pediatr* 82: 91
- Takahashi A, Sasaki H, Kim SJ, Tobisu K, Kakizoe T, Tsukamoto T, Sagimura T, Terada M (1994) Markedly increased amounts of messenger RNAs for vascular endothelial growth factor in renal cell carcinoma associated with angiogenesis. *Cancer Res* 54: 4233-4237

- Takahashi T, Shirasawa T, Miyake K, Yahagi Y, Maruyama N, Kasahara N, Kawamura T, Matsumura O, Mitarai T, Sakai O (1995) Protein tyrosine kinases expressed in glomeruli and cultured glomerular cells: Flt-1 and VEGF expression in renal mesangial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 209: 218-226
- Takahashi Y, Bucana CD, Akagi Y, Liu W, Cleary KR, Mai M, Ellis LM (1998) Significance of platelet derived endothelial cell growth factor in the angiogenesis of human gastric cancer. *Clin Cancer Res* 4: 429-434
- Takai N, Miyazaki T, Yoshimatsu J, Moriuchi A, Miyakawa I (2000) Intraplacental choriocarcinoma with fetomaternal transfusion. *Path Int* 50: 258-261
- Takemura T, Kusafuka K, Fujiwara M, Masuda R, Furuhashi Y, Tanaka I, Inoue M (1999) An immunohistochemical study of the mesenchymal and epithelial components of pulmonary chondromatous hamartomas. *Pathol Int* 49: 938-946
- Tallquist D, Soriano P, Klinghoffer A (1999) Growth factor signaling pathways in vascular Development. *Oncogene* 18: 7917-7932
- Teasdale F (1984) Idiopathic intrauterine growth retardation: histomorphometry of the human placenta. *Placenta* 5: 83-92
- Tenney B, Parker B (1940) The placenta in toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 39: 1000-1005
- Terman BI, Carrion ME, Kovacs E, Rasmussen BA, Eddy RL, Shows TB (1991) Identification of a new endothelial cell growth factor receptor tyrosine kinase. *Oncogene* 6: 1677-1683
- Terman BI, Dougher-Vermazen M, Carrion ME (1992) Identification of the KDR tyrosine kinase as a receptor for vascular endothelial cell growth factor. *Biochem Biophys Res Comm* 187: 1579-1586
- Terris MH, Billman GF, Pransky SM (1993) Nasal hamartoma: case report and review of the literature. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 28:83-88
- Thomas J (1959) Die gestörte Vaskularisation der menschlichen Plazenta und ihre Auswirkungen auf die Frucht. *Geburtsh Frauenheilk* 19: 801-809
- Thomas KA (1987) Fibroblast growth factors. *FASEB J* 1: 434-440
- Torrey DS, Torrey RJ (1997) Angiogenesis and the expression of vascular endothelial growth factor in endometrium and placenta. *Am J Reprod Immunol* 37: 21-29
- Trask C, Lage JM, Roberts DJR (1994) A second case of „chorangiocarcinoma“ presenting in a term asymptomatic twin pregnancy: choriocarcinoma in situ with associated villous vascular proliferation. *Int J Gyn Pathol* 13: 87-91
- Uhlrich S, Tiollier J, Tardy M, Tayot JL (1991) Isolation and characterization of two different molecular

- forms of basic fibroblast growth factor extracted from human placental tissue. *J Chromatography* 539: 393-403
- van Beck E, Peeters LL (1998) Pathogenesis of preeclampsia: a comprehensive model. *Obstet Gynecol Surv* 53: 233-239
- Veikkola T, Alitalo K (1999) VEGFs, receptors and angiogenesis. *Semin Cancer Biol* 9: 211-220
- Vinogradov VV (1970) Ein Beitrag zur Pathologie der Nabelschnurgeschwülste. *Z Gynäk* 14: 420
- Virchow R (1863) Myxoma fibrosum placentae. Die krankhaften Geschwülste. Bd. 1, 414
- Vogel M (1996) Atlas der morphologischen Plazentadiagnostik. 2. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York; 79-80
- von Schweinitz D, Gomez-Dammeier B, Glüer S (1999) Mesenchymal hamartoma of the liver – new insight into histogenesis. *J Ped Surg* 34: 1269-1271
- Vuckovic M, Ponting J, Terman BI, Niketic V, Seif MW, Kumar S (1996) Expression of the vascular endothelial growth factor receptor, KDR, in human placenta. *J Anat* 188: 361-366
- Vuorela P, Hatva E, Lymboussaki A, Kaipainen A, Joukov V, Persico MG, Alitalo K, Halmesmaki E (1997) Expression of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in human placenta. *Biol Reprod* 56: 489-494
- Vuorela P, Matikainen MT, Kuusela P, Ylikorkala O, Alitalo K, Halmesmaki E (1998) Endothelial tie receptor antigen in maternal and cord blood of healthy and preeclamptic subjects. *Obstet Gynecol* 92: 179-183
- Wada H, Enomoto T, Fujita M, Yoshino K, Nakashima R, Kurachi H, Haba, T, Wakasa K, Shroyer KR, Tsujimoto M, Hongyo T, Nomura T, Murata Y (1997) Molecular evidence that most but not all carcinosarcomas of the uterus are combination tumors. *Cancer Research* 57: 5379-5385
- Wagener C (1995) Molekulare Onkologie. Thieme Stuttgart; 87-113
- Wallenburg HCS (1971) Chorioangioma of the placenta. *Obstet Gynecol Surv* 26: 411
- Waltenberger J, Claesson-Welsh L, Siegbahn A, Shibuya M, Heldin CH (1994) Different signal transduction properties of KDR and Flt-1, two receptors for vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 269: 26988-26995
- Waltenberger J, Mayr U, Pentz S, Hombach V (1996) Functional upregulation of the vascular endothelial growth factor receptor KDR by hypoxia. *Circulation* 94: 1647-1654
- Waltenberger J (1997) Modulation of growth factor action: Implications for the treatment of cardiovascular diseases. *Circulation* 96: 4083-4094

- Wang W, Merrill MJ, Borchardt RT (1996) Vascular endothelial growth factor affects permeability of brain microvessel endothelial cells in vitro. *Am J Physiol* 271: 1973-1980
- Wentworth P (1935) Frequency and signification of hemangiomata of the placenta. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 72: 81-88
- Werb Z (1983) How the makrophage regulates is extracellular environment. *Am. J. Anat* 166: 237-256
- Wheeler T, Elcock CL, Anthony FW (1995) Angiogenesis and the placental environment. 16: 289-296
- Wiezorrek R, Schäfer H, Bialasiewicz AA, Richard G (2000) Programmierter Zelltod (Apoptose) in exzidierten subretinalen Neovaskularisationen. *Ophthalmologe* 97: 79-83
- Wilson RD, Magee JF, Sorensen PHB, Johnson A (1994) In utero decompression of umbilical cord angiomyxoma followed by vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 171: 1383-1385
- Winther H, Ahmed A, Dantzer V (1999) Immunohistochemical localization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its two specific receptors, Flt-1 and KDR, in the porcine placenta and non-pregnant uterus. *Placenta* 20: 35-43
- Wolf HK, Zarneger R, Oliver L, Michalopoulos GK (1991) Hepatocyte growth factor in human placenta and trophoblastic disease. *Am J Pathol* 138: 1035-1043
- Wolff K (1927) Die stromatogenen Tumoren der Placenta mit besonderer Berücksichtigung der Chorion-Angiome. Ihre Kasuistik, ihre Stellung in der Onkologie und ihre Klinik. Inaug Diss Kiel
- Yamato R (1913) Über den Geschwulstcharakter der Chorioangioma. Inaug Diss München
- Yavner DL, Redline RW (1989) Angiomyxoma of the umbilical cord with massive cystic degeneration of wharton's jelly. *Arch Pathol Lab Med* 113: 935-937
- Yule R, O'Connor O (1964) Haemangioma of placenta. *Med J Austral* 1: 157-160
- Zahradka M, Zahradka W, Mach S (1990) Chorangiom der Plazenta. *Zentralblatt Gyn* 112: 1309-1313
- Zheng J, Vagnoni KE, Bird I, Magness RR (1997) Expression of basic fibroblast growth factor, endothelial mitogenic activity, and angiotensin II type-1 receptor in the ovine placenta during the third trimester of pregnancy. *Biol Reprod* 56: 1189-1197
- Zygmunt M, Münstedt K, Lang U (2001) Die Rolle der Vaskulo- und Angiogenese in der embryonalen und fetalen Entwicklung. *Gynäkologe* 34: 812-819

Danksagung

Diese Monographie hätte nicht entstehen können, ohne die Geduld und das Verständnis meiner Frau Carola und meiner Töchter Kathrin und Sabrina. Ihnen an dieser Stelle nochmals vielen Dank.

Für seine Unterstützung, seine zahlreichen Anregungen und seine kritische Begleitung darf ich mich bei Herrn Prof. Dr. M. Vogel herzlich bedanken. Seine Förderung und Hilfsbereitschaft sowie seine Erfahrung auf dem Gebiet der Plazentologie haben Wesentliches zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn Prof. Dr. J. W. Dudenhausen, Direktor der Klinik für Geburtsmedizin, Charité`Campus Virchow-Klinikum, danke ich für die freundliche Überlassung geburtshilflicher Daten und für wichtige Anregungen hinsichtlich der klinischen Aspekte der Studien.

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. U. Frei, Direktor der Medizinischen Klinik, Schwerpunkt Nephrologie und internistische Intensivmedizin, sowie bei Herrn Prof. Dr. H. Mau, Direktor der Klinik für Kinderchirurgie, für die motivierende Anteilnahme in Zusammenhang mit der Erstellung dieser Monographie und der Durchführung des Habilitationsverfahrens.

Herrn J. Pachaly aus der Klinik für Geburtsmedizin danke ich recht herzlich für die Beratung und Unterstützung in Fragen der statistischen Auswertung des Datenmaterials.

Aufrichtiger Dank gilt an dieser Stelle auch dem medizinischen Assistenzpersonal der Abteilung für Paidopathologie und Placentologie, für die Erstellung zahlreicher hervorragender Schnittpräparate sowie der Fotografin Frau G. Krantz für die Anfertigung der Abbildungen.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

gemäß Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....
Datum

.....
Unterschrift